

**EINFLUSS VON FLICKERLICHT AUF DEN
RETINALEN GEFÄßDURCHMESSER UNTER
BERÜCKSICHTIGUNG DES WEIBLICHEN
HORMONZYKLUS INNERHALB EINES MONATS**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Karoline Bornmann

geboren am 05.04.1983 in Jena

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Jens Dawczynski; Universitätsaugenklinik Leipzig
2. Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner; Universitätsfrauenklinik Jena
3. Prof. Dr. med. Marcus Blum; Klinik für Augenheilkunde, Helios Privatklinik Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.11.2014

Inhaltsverzeichnis

1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
2	ZUSAMMENFASSUNG	3
3	EINLEITUNG	5
3.1	Grundlagen	8
3.1.1	<i>Die Anatomie des Sehorgans</i>	8
3.1.2	<i>Der physiologische Hormonzyklus und die Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane</i>	10
3.1.3	<i>Hormone</i>	11
3.1.3.1	<i>FSH</i>	11
3.1.3.2	<i>LH</i>	12
3.1.3.3	<i>Östrogen</i>	12
3.1.3.4	<i>Progesteron</i>	13
3.1.3.5	<i>GnRH</i>	14
3.1.4	<i>Der Einfluss von Östrogen und Progesteron auf Gefäße</i>	15
3.1.5	<i>Der Einfluss der Autoregulation und der Gefäßgröße auf die Reaktion von Gefäßen</i>	20
4	ZIELE DER ARBEIT	22
5	MATERIAL UND METHODIK.....	23
5.1	Der Retinal Vessel Analyzer (RVA)	23
5.2	Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien	26
5.3	Studienprotokoll	27
5.4	Messzeitpunkte und Ablauf einer Messung	28
5.5	Blutentnahme	28
5.6	Bestimmung des Ovulationszeitpunktes	29
5.7	Blutdruckverlaufsmessung	29
5.8	Messzeitpunkte, Probenentnahmen, Pupillendilatation	30
5.9	Parameter	31

5.10	Statistische Auswertung	31
6	ERGEBNISSE.....	32
6.1	Studienpopulation	32
6.2	Blutdruckmessungen	34
6.3	Bestimmung des Ovulationszeitpunktes	34
6.4	Gefäßdurchmesser	35
6.4.1	<i>Augenmessung 3.-5. Zyklustag</i>	35
6.4.2	<i>Augenmessung Ovulation</i>	35
6.4.3	<i>Augenmessung 19.-23. Zyklustag</i>	35
6.5	Hormonkonzentrationen	36
6.6	Auswertung der Ruhediameter	40
6.7	Die Reaktion der Gefäße im Vergleich der drei Messzeitpunkte	42
6.8	Die Gefäßreaktion im Vergleich zum Ruhediameter	45
7	DISKUSSION.....	48
8	SCHLUSSFOLGERUNGEN	61
9	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS.....	62
10	ANHANG	A
10.1	Abbildungsverzeichnis	A
10.2	Tabellenverzeichnis	C
10.3	Anamnesebogen	D
10.4	Danksagung	H
10.5	Ehrenwörtliche Erklärung	I
10.6	Autorenerklärung	J

1 Abkürzungsverzeichnis

a	Alter
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADH	antidiuretisches Hormon, Vasopressin
A/V-Ratio	arteriovenöses Verhältnis
BMI	body mass index (kg/m ²)
CCD	charge-couple-device („ladungsgekoppeltes Bauelement“)
d.h.	das heißt
ebd.	ebenda
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase
ER	Estrogenrezeptor
FMD	flow-mediated dilatation
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
Hrsg./hrsg.	Herausgeber/herausgegeben
kg	Kilogramm
LDL	low density lipoproteins
LDV	laser doppler velocimetry
LH	luteinisierendes Hormon
m	Meter
M.	Musculus
m ²	Quadratmeter

Max	Maximum
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOD	Magneto Optical Disc (auch MO abgekürzt)
MW	Mittelwert
N.	Nervus
Nn.	Nervi
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthetase
RVA	Retinal Vessel Analyzer
SD	Standardabweichung
s.o.	siehe oben
SVGA	Super Video Graphics Array
sw	Spannweite
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
vs.	versus
\tilde{x}	Median
ZT	Zyklustag

2 Zusammenfassung

Die hier vorgelegte Studie untersucht, inwieweit die hormonellen Schwankungen im Laufe eines physiologischen weiblichen Zyklus innerhalb eines Monats die Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht beeinflussen.

Es wurden 25 gesunde Frauen (mittleres Alter: 24,1 Jahre, Spannweite: 18-30 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Anamnestisch mussten okuläre, gynäkologische und internistische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Die retinalen Gefäßdurchmesser der Venen und Arterien dieser Frauen wurden im Laufe eines Monats dreimal (am 3.-5. Zyklustag, zur Ovulation und zwischen dem 19.-23. Zyklustag) mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA der Firma Imedos, Jena) vermessen.

Jede einzelne Untersuchung dauerte über 350 Sekunden, mit einer Vorlaufzeit von 50 Sekunden, zur Messung des Ausgangswerts, gefolgt von jeweils drei Flickerperioden von 20 Sekunden, mit einer Nachbeobachtungszeit von jeweils 80 Sekunden. Als Ergebnis wurde der Durchschnitt der drei Flickerperioden verwendet. Das Flickerlicht hatte eine Frequenz von 12,5 Hz und zur Ausleuchtung des Augenhintergrundes wurde Licht einer Wellenlänge zwischen 510 und 580 nm verwendet.

Die Dilatation und Kontraktion der Arterien bzw. die Dilatation der Venen wurde als prozentuale Differenz zum Ausgangswert angegeben.

Im Ergebnis zeigte die maximale Kontraktion der Arterien eine Zunahme zwischen der Ovulation und der Lutealphase ($p=0,022$), die maximale Dilatation der Arterien zeigte eine Abnahme der Reaktion im Vergleich der frühen Follikel- und der Lutealphase ($p=0,008$). Im Vergleich der drei Messzeitpunkte zeigte die Reaktion der Venen keine Veränderung. Vergleicht man die dilatative Reaktion der Arterien hinsichtlich ihres Ruhediameters ist zudem eine Abnahme zwischen der frühen Follikelphase und der Ovulation nachweisbar ($p=0,048$). Eine eindeutige Abhängigkeit der Flickerantwort auf unterschiedliche Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Blut konnte aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden.

Die abnehmende Dilatation und die Zunahme der Kontraktion der retinalen Arterien in der Lutealphase lassen einen zyklusabhängigen Effekt insbesondere von Progesteron auf die Flickerreaktion der retinalen Gefäße vermuten.

Bei der Messung der retinalen Flickerreaktion an prämenopausalen Frauen sollte die Zyklusphase in die Betrachtungen der Ergebnisse einbezogen werden. Um Studien an prämenopausalen Frauen zu standardisieren, ist eine Festlegung des Zeitpunkts der Durchführung der Messungen sinnvoll, zum Beispiel in der frühen Follikelphase.

3 Einleitung

Schon lange nicht mehr ist es den Augenärzten vorbehalten am Augenhintergrund zu forschen und durch den retinalen Gefäßstatus Aussagen über den Zustand der Gefäße an anderen Körperregionen zu treffen (Raehlmann 1889).

Heute weiß man, dass die retinalen und die zerebralen Gefäße aufgrund des gemeinsamen embryonalen Ursprungs morphologisch und funktionell eng verwandt sind (Delles et al. 2004). Von der Funktion des retinalen Endothels werden in einigen aktuellen Arbeiten Aussagen über die zerebrale Durchblutung abgeleitet (Delles et al. 2004).

Frühe Veränderungen an den retinalen Gefäßen, wie Änderungen der Reaktion retinaler Gefäße auf Stimulation bei jungen hypertensiven Probanden, zeugen von einer guten Vorhersagekraft für atherosklerotische Veränderungen im restlichen Körper (Delles et al. 2004).

Professor Michelson hat 2005 an der Universität Erlangen-Nürnberg das Projekt „Talking Eyes“ entwickelt, welches frühe Veränderungen an den Gefäßen am Augenhintergrund erkennen und damit eine Aussage über den Zustand der großen Gefäße geben kann. Dieses Verfahren soll eine Früherkennung und Risikoabschätzung für den Schlaganfall und den Herzinfarkt möglich machen.

1850 wurde von Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz die erste nicht-invasive Methode entwickelt, den Augenhintergrund und damit auch Veränderungen des Augenhintergrundes sichtbar zu machen, - der Augenspiegel.

Die Ophthalmoskopie wird seitdem als Untersuchungsmethode für verschiedene Krankheiten in den unterschiedlichsten Fachdisziplinen verwendet. Es kommen regelmäßig neue Aspekte und neue Anwendungsmöglichkeiten in abgewandelten Versuchsaufbauten und unter Zuhilfenahme weiterer Technik, basierend auf den Grundlagen von Helmholtz, hinzu.

Bisher konnten die Gefäße nur zweidimensional in der Photographie der Netzhaut betrachtet und schon eingetretene retinale Gefäßschäden sichtbar gemacht werden.

Der vor etwa 15 Jahren von der Firma Imedos in Jena entwickelte Retinal Vessel Analyzer ermöglicht es bereits funktionelle Auffälligkeiten vor sichtbaren Strukturveränderungen zu diagnostizieren und die Reaktion der retinalen Gefäße auf äußere Einflüsse, beispielsweise die Gabe von Medikamenten oder in Hinsicht auf Veränderungen bei Erkrankungen aufzuzeichnen.

Dadurch können für den Untersucher die Reaktion auf verschiedene Einflüsse (Flickerlicht, Stickstoffmonoxid, Augeninnendruckerhöhung) in vivo sichtbar werden und damit Vermutungen über die Beschaffenheit der Gefäße und somit auch des Endothels am Augenhintergrund getroffen werden.

1997 veröffentlichten Formaz et al. eine Studie, welche eine Erweiterung der retinalen Gefäße am Menschen als Reaktion auf Flickerlicht belegte.

Das Flickerlicht verursacht einen starken Reiz auf die Gefäße der Netzhaut und stimuliert die Freigabe von Stickstoffmonoxid (NO). Dieser hochpotente Vasodilatator bewirkt eine venöse Gefäßdilatation und reaktiv bei Arterien und Arteriolen eine Gefäßkonstriktion (Formaz et al. 1997, Polak et al. 2002, Dorner et al. 2003). Versuchsreihen zeigen, dass die Freigabe des NO multiplen Einflüssen, wie unter anderem der Konzentration von Bradykinin, Acetylcholin und Histamin, untersteht (Haefliger et al. 1992).

An der Universität Jena wurde und wird der Retinal Vessel Analyzer für Messungen an Augenhintergrundgefäßen bei Diabetikern in der interdisziplinären Arbeitsgruppe von Prof. Müller, Prof. Dawczynski und Dr. Mandecka verwendet (Dawczynski et al. 2007, Mandecka et al. 2007, Mandecka et al. 2009). In einer Arbeitsgruppe um Professor Erb an der Schlosspark-Klinik in Berlin wurden unter anderem Messungen bei Hypertonikern durchgeführt (Erb 2004). Sie schlagen eine regelmäßige Kontrolle der Retina von an Hypertonus erkrankten Patienten vor, um die durch den Hypertonus entstandenen Schädigungen an anderen Organen besser einzuschätzen.

Michelson beschreibt in einer Studie 2002, dass durch Flickerlicht der kapillare Blutfluss am Augenhintergrund des Menschen vergrößert wird und dass die Regulation der retinalen Mikrozirkulation sehr komplex (Delaey et Van de Voorde 2000, Michelson 2002) und bisher nur in Ansätzen untersucht ist.

Inwieweit die weiblichen Hormone einen Einfluss auf die Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht innerhalb eines Monats haben, ist noch nicht erforscht und sollte in dieser Studie erstmalig untersucht werden.

Dazu werden in dieser Arbeit die Gefäßreaktionen am Augenhintergrund auf Flickerlicht in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus an gesunden Frauen beschrieben.

Zur Einführung in das Thema folgen die Grundlagen, auf welche die Untersuchungen aufbauen.

3.1 Grundlagen

3.1.1 *Die Anatomie des Sehorgans*

Das Sehorgan setzt sich aus dem Auge und seinen Anhangsgebilden zusammen.

Das Auge besteht aus dem Augapfel (Bulbus oculi) und einem Teil des Sehnervs (Nervus opticus).

Die Anhangsgebilde des Auges sind die Augenmuskeln, die Faszien der Augenhöhle, die Augenlider, die Bindehaut und der Tränenapparat, welche sich zum größten Teil in der Augenhöhle (Orbita) befinden.

Den Bulbus oculi bilden die Lederhaut (Sclera), die Hornhaut (Cornea), die Aderhaut (Chorioidea), der Strahlenkörper (Corpus ciliare), die Regenbogenhaut (Iris), die Netzhaut (Retina), die Linse (Lens cristallina) und der Glaskörper (Corpus vitreum).

Folgend wird auf die in dieser Arbeit wichtigen Aspekte der Anatomie des Sehorgans eingegangen.

Die Chorioidea, das Corpus ciliare und die Iris zusammen ergeben die Tunica vasculosa.

Durch die Chorioidea ziehen viele Blutgefäße, welche für die Versorgung des Neuroepithels der Pars optica retinae (Stäbchen- und Zapfenzellen) mit Nährstoffen zuständig sind.

Die Chorioidea besteht aus drei Schichten: dem Stratum perichorioideum, bestehend aus Bindegewebslamellen und dem Pigment, der Lamina vasculosa, welche von Blutgefäßen (u.a. A. iridis temporalis und nasalis) und den versorgenden Nerven durchzogen wird und der Lamina capillarium (auch Lamina choriocapillaris), in der sich ein dichtes Netz von Kapillaren zur Ernährung der Stäbchen- und Zapfenzellen befindet. Eine dünne Basalmembran (Lamina basalis, Bruch- Membran) grenzt an die Retina an.

Der Durchmesser der retinalen Gefäße passt sich an das Einwirken verschiedener Einflüsse an, sodass der Blutfluss durch diese dementsprechend zu- oder abnimmt.

Die Retina ist das eigentliche lichtwahrnehmende Organ. In dieser entsteht aus dem physikalischen Reiz (Licht) in biochemischen Vorgängen und Umwandlungen ein

neuronaler Reiz. Die Netzhaut setzt sich aus dem Pars optica und dem Pars caeca zusammen.

Die Papilla nervi optici ist der Ein- und Austrittspunkt des Nervus opticus. Der gelbe Fleck (Macula lutea) mit der Fovea centralis ist die Stelle des schärfsten Sehens, an welcher sich ausschließlich Zapfen befinden.

Die in der Pars optica liegenden Stäbchen und Zapfen bilden das 1. Neuron. Das 2. Neuron beginnt in den Zellen des Stratum granulosum externum (äußere Körnerschicht), welche teilweise bis ins Stratum plexiforme internum ziehen. Dort beginnt das 3. Neuron. In dieser Schicht verbinden sich die Dendriten der einzelnen Nervenzellen und setzen sich bis zur Papille fort.

So gebündelt ziehen sie als Nervus opticus (Sehnerv) über das Chiasma opticum, in welchem sich die Sehnerven beider Augen zum Tractus opticus vereinigen, in das Corpus geniculatum laterale (primäres Sehzentrum) im Thalamus weiter. Nachdem dort die visuelle Information nochmals umgeschaltet wird, gelangt sie über die Sehstrahlung (Radiatio optica) zur visuellen Großhirnrinde im Okzipitallappen.

Um per Ophthalmoskopie den Augenhintergrund unbeeinträchtigt einsehen zu können, muss ein Parasympatholytikum verwendet werden, um die reflektorische Reaktion des M. sphincter pupillae zu reduzieren oder auszuschalten. Der Edinger-Westphal-Kern (Nucleus oculomotorius accessorius) ist der Ursprung der parasympathischen Fasern, die mit dem N. oculomotorius zum Ganglion ciliare führen, in welchem die Impulse umgeschaltet und zum M. sphincter pupillae weitergeleitet werden.

Der Sphincter pupillae befindet sich im peripheren Anteil der Iris und bildet gemeinsam mit dem M. dilatator pupillae und dem Pigmentepithel den Pupillarsaum der Iris, welcher die Pupille umrahmt. Die Pupille hat eine Weite von 2-4 mm und ist in beiden Augen gleich groß (Jahnke 1967). Die Reaktion und damit die Weite der Pupillen ist vom Lichtreflex, der Naheinstellungsreaktion (Konvergenz) und von der „sensiblen, sensorischen und Psychoreaktion (Erweiterungsreaktion)“ (Alverdes 1956) abhängig.

Die Gefäße der Retina haben keine oder nur eine unbedeutende sympathische und parasympathische Innervation, weswegen die Autoregulation der Gefäße hier ein sehr wichtiger Aspekt ist (Dumskyj et al. 1996, Delaey et Van de Voorde 2000)).

3.1.2 *Der physiologische Hormonzyklus und die Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane*

Der unauffällige Zyklus einer Frau (Monatsblutung, Menses) setzt eine intakte Anatomie und ein fein abgestimmtes Zusammenspiel einer Reihe von Hormonen voraus.

Auf den hormonellen Regelkreis aus Hypothalamus und Hypophyse auf der einen und der Erfolgsorgane im kleinen Becken auf der anderen Seite soll hier nur kurz eingegangen werden.

Die inneren weiblichen Geschlechtsorgane, bestehend aus den paarig angelegten Eierstöcken (Ovarium) und den Eileitern (Tuba uterina), der Gebärmutter (Uterus) und der Scheide (Vagina), werden von den äußeren Geschlechtsorganen, den ebenfalls paarig angelegten großen und kleinen Schamlippen (Labia majora et minora pudendi), dem Kitzler (Clitoris) und verschiedenen Schleimdrüsen (Glandula vestibularis major und Glandulae vestibulares minores), vom Jungfernhäutchen (Hymen) getrennt.

Die inneren Geschlechtsorgane unterliegen in den etwa 25 bis 30 Jahren der fortpflanzungsfähigen Zeit einer Frau einer zyklischen Veränderung.

Im Ovar befinden sich zur Geburt etwa eine Million sogenannte Primordialfollikel, welche bis zum Ende der Pubertät bis auf 50.000 abnehmen. Aus dem Primordialfollikel entwickeln sich, teilweise schon pränatal beginnend, Sekundär- und Tertiärfollikel. Der Sekundärfollikel (400 µm) ist gegenüber dem Primärfollikel (50 µm) deutlich größer. Die umgebenden Epithelzellen sind die Granulosazellen, in denen Rezeptoren für das follikelstimulierende Hormon (FSH) gebildet werden. Durch FSH wird außerdem die Expression von LH-Rezeptoren auf den Follikelepithelzellen gefördert.

Im Ovar einer reproduktionsfähigen Frau reift unter dem Einfluss der gonadotropen Hormone LH und FSH etwa alle 28 Tage eine befruchtungsfähige Eizelle heran.

Um den 14. Tag des Zyklus beginnt der dominante Follikel unter dem Einfluss von FSH und LH stark zu wachsen. Die Oberfläche des Ovars wölbt sich stark vor und baut sich zystisch um und es kommt zur Ovulation. Während des Ablaufs dieser 28 Tage ändern sich die Plasmakonzentrationen der Geschlechtshormone.

Der Zyklus wird in 2 Phasen geteilt. Die Follikelphase (1.-14. Zyklustag) und die Lutealphase (14.-28. Zyklustag), welche mit der Ovulation beginnt. Die Follikelphase wird nochmals in die Menstruationsphase und die Proliferationsphase unterteilt. In der Menstruationsphase vom 1. bis zum etwa 5. Tag des Zyklus wird die Zona functionalis der Uterusschleimhaut bei der Menstruation abgestoßen.

Das im Hypothalamus freigesetzte Gonadoliberin-Releasing-Hormon (GnRH) bewirkt in der Hypophyse die Produktion und Freisetzung von FSH und LH, welche über oben beschriebene Rezeptoren am Ovar wiederum die Proliferation der Zellen und Synthese von Hormonen bewirken.

Diese melden, um eine Unter- und Überproduktion zu vermeiden, ihre Konzentrationen zum Hypothalamus und der Hypophyse zurück.

Die wichtigsten der beteiligten Hormone werden im folgenden Abschnitt behandelt.

3.1.3 *Hormone*

3.1.3.1 *FSH*

Das FSH ist ein zu den Gonadotropinen gehörendes Glykoprotein, welches im Hypophysenvorderlappen gebildet wird und aus etwa 220 Aminosäureresten aufgebaut ist.

Die Ausschüttung aus der Hypophyse wird durch GnRH gelenkt.

In der Follikelphase bewirkt das FSH ein Wachstum und die Entwicklung mehrerer Follikel und die Aktivierung eines Enzymkomplexes (Aromatasekomplex) zur Östrogensynthese aus Androgenen. Die Androgene werden in einer Schicht modifizierter Stromazellen gebildet (der Theca folliculi), welche in der Umgebung der

Sekundärfollikel entstehen. In der Regel reift jedoch nur ein Follikel aus, welcher seine Oozyte zum Ovulationszeitpunkt ausstößt. Die anderen Follikel sterben ab. FSH fördert die Glykolyse und die Aminosäureaufnahme im Ovar.

Beim Mann ist FSH unter anderem für die Anregung der Spermatogenese im Hoden zuständig.

3.1.3.2 *LH*

Wie das FSH gehört das LH zu den Gonadotropinen. LH ist ein Glykoprotein mit einem Peptidanteil von etwa 115 Aminosäureresten. Die Sekretion aus der Hypophyse, wo die Bildung stattfindet, wird ebenfalls durch GnRH, aber auch stark durch die Konzentration der Hormone Progesteron und Östrogen gesteuert.

LH induziert androgensynthetisierende Enzyme. Die Produktion von Androgenen (vor allem Androstendion) wird durch den Einfluss von LH gefördert, was wiederum eine Erhöhung der Östrogenkonzentration nach sich zieht.

Das heißt, LH bewirkt die Auslösung der Follikelreifung und die Ovulation des reifen Follikels, sowie die Ausbildung des Corpus luteum (Gelbkörper) und fördert somit die Progesteronbildung.

Beim Mann werden das Wachstum der Leydig-Zwischenzellen des Hodens und die Testosteronbildung angeregt und reguliert.

3.1.3.3 *Östrogen*

Das Östrogen ist ein Steroidhormon, welches wie schon oben beschrieben in den Follikeln der Ovarien, während der Schwangerschaft in der Plazenta und in kleinen Mengen auch in der Nebennierenrinde und im Hoden gebildet wird. Die physiologischen Wirkungen des Östrogens sind zahlreich. Tabelle 1 zeigt die Organe und Organsysteme auf die es einwirkt.

Funktion, Organ	Wirkung
Zentralnervensystem	Wirkung auf Hypothalamus und Hypophyse: Steigerung der LH/FSH-Sekretion, Hemmung der Sekretion von GnRH
Vagina	Vermehrung der Oberflächenzellen, Glykogeneinlagerung, Zunahme des Karyopyknoseindex
Zervix	Weitstellung von Muttermund und Zervikalkanal (Schleim: vermehrt, klar, spinnbar, Farnkrautphänomen)
Endometrium	Proliferation
Myometrium	Erhöhung von Kontraktilität und Ansprechbarkeit auf Oxytocin
Tuben	Erhöhung von Motilität und Sekretion
Ovarien	Sensibilisierung auf Gonadotropine
Mammae	Förderung des Wachstums
Stoffwechsel	allgemein: Steigerung von Durchblutung u. Zellpermeabilität; Natrium- u. Wasserretention, Stimulation der Proteinsynthese, Senkung der Körpertemperatur Fette: Anstieg von Triglyzeriden (vermehrter VLDL-Metabolismus), Cholesterin, HDL u. LDL
Blutgerinnung	Anstieg der Faktoren I u. VIII
Knochen	Förderung des Epiphysenschlusses, Hemmung der osteoklastären Knochenresorption

Tabelle 1: physiologische Wirkungen der Östrogene (Römer/Straube 1999)

In der Follikelphase ist Östrogen für die Proliferation des Endometriums zuständig.

Seit längerem bekannt ist auch der Schutz vor Atherosklerose bei postmenopausalen Frauen.

Östradiol ist das stärkste natürliche Östrogen. Neuere Studien an postmenopausalen Frauen zeigen, dass die Stickstoffmonoxid-Konzentration positiv mit Östradiol korreliert. Die Totalkonzentration von Cholesterin und die Konzentrationen von LDL, Triglyzeriden und Apolipoprotein B werden durch Östradiol herabgesetzt. Dadurch wird die Stickstoffmonoxid-Synthese und somit die endotheliale Relaxation verbessert (Bednarek-Tupikowska et al. 2008).

3.1.3.4 Progesteron

Progesteron ist ein Gestagen, welches vor allem im Corpus luteum und in der Plazenta, aber auch in der Nebennierenrinde gebildet wird. Gemeinsam mit dem Östrogen wirkt es beinahe auf alle an der Regulation der weiblichen Reproduktion beteiligten Organe ein.

Funktion, Organ	Wirkung
Zentralnervensystem	dosisabhängige Wirkung auf Hypothalamus und Hypophyse: Steigerung der LH-Sekretion, Hemmung der Sekretion von Gonadotropinreleasing-Hormon
Vagina	Massenabschilferung von Oberflächen- und Intermediärzellen, Herabsetzung des Karypyknoseindex
Zervix	Engerstellung von Muttermund und Zervikalkanal (Schleim: spärlich, zähflüssig)
Endometrium	Sekretorisch Transformation, Glykogeneinlagerung
Myometrium	Ruhigstellung (sog. Progesteronblock), Herabsetzung der Ansprechbarkeit auf Oxytocin
Tuben	Herabsetzung von Motilität und Sekretion
Ovarien	Verminderung der Ansprechbarkeit auf Gonadotropine
Mammae	Stimulation des tubulo-alveolären Wachstums (synergistisch mit Östrogen und Prolaktin)
Stoffwechsel	allgemein: gesteigerter Energiestoffwechsel; vorübergehend vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung; Differenzierung bestimmter Gewebe; Erhöhung der Körpertemperatur Fette: Abfall von Triglyzeriden (vermehrter VLDL-Katabolismus)
Blutgerinnung	Anstieg von Antithrombin III

Tabelle 2: physiologische Wirkungen der Gestagene (Römer/Straube 1999)

Zu betonen ist die durchblutungsfördernde Wirkung und die Zunahme der Sekretion von glykogenhaltigem Schleim im Uterus. Siehe auch Tabelle 2.

Progesteron hat einen vasokonstriktorisches Effekt an „östrogenisierten Gefäßen“ (Sarrel 1995).

Fällt das Progesteron und das Östrogen am Ende der Lutealphase, also in den letzten Tagen eines Zyklus ab, reagieren die Spiralarterien des Endometriums mit einer Vasokonstriktion.

3.1.3.5 GnRH

Das GnRH wird im Hypothalamus von neurosekretorischen Zellen gebildet, es kontrolliert die Bildung und Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH.

Oben beschriebene Hormone stehen im Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis in engster Verbindung.

Steigt die Plasmakonzentration von Progesteron, wird über o.g. Mechanismus die Freisetzung von GnRH gesenkt und somit die Bereitstellung von FSH und LH herunterreguliert und umgekehrt.

3.1.4 *Der Einfluss von Östrogen und Progesteron auf Gefäße*

Um die bisher vorliegenden Erkenntnisse des Einflusses von Östrogen und Progesteron auf Gefäße darzustellen, muss vorangestellt werden, dass deutlich weniger Untersuchungen zur Reaktion der Gefäße auf Progesteron als auf Östrogen vorliegen.

Die Untersuchungen zu den vermutet günstigen Eigenschaften des Östrogens auf atherosklerotische Prozesse werden hier nur randständig betrachtet.

Miller und Vanhoutte zeigten 1991 in Experimenten an Koronararterien von ovariectomierten Hunden, dass sich nach 14 bis 21 Tagen Behandlung keine Blutdruckunterschiede in der östrogensubstituierten (jeweils eine 35mg 17 β -Estradiol-Tablette subkutan) gegenüber der mit Östrogen und Progesteron (jeweils eine 35mg 17 β -Estradioltablette und acht 250mg Progesterontabletten subkutan) substituierten Gruppe nachweisen ließen. Bei den östrogenbehandelten Hunden relaxierten sich die Gefäße unter Zugabe von Acetylcholin stärker, als bei der sowohl östrogen-, als auch progesteron-behandelten und nichtbehandelten Gruppe, welche keinen Unterschied in der Reaktion zeigten (ED_{50} (-log M): $7,8 \pm 0,0$; n=4 und $7,4 \pm 0,1$; n=5). Progesteron scheint die Relaxation der Gefäße auf Östrogen zu minimieren (Miller und Vanhoutte 1991).

Magness et al. (1998) haben festgestellt, dass Infusionen mit β -Estradiol den mittleren Blutdruck senken, was vor allem durch eine Erhöhung der Herzrate und der Ejektionsfraktion zustande kommt. Außerdem wiesen sie nach, dass neben dem erhöhten Blutfluss an reproduktiven Geweben wie der Zervix, den Ovarien, der Vagina, der Vulva und der Mammæ, auch der Durchblutungsfluss der Haut, der Koronararterien, des Skelettmuskels, des Gehirns, der Harnblase, der Milz und des Pankreas, wenn auch geringfügiger, vergrößert wird.

Papaioannou et al. (2009) sahen keine Blutdruckänderungen oder Änderungen verschiedener Druckeigenschaften der A. radialis und der Aorta im Laufe eines Ovarialzyklus beim Menschen, wobei die gemessenen Östrogenwerte zwischen $116 \pm 21,2$ pmol/l (späte Follikelphase) und $132 \pm 11,7$ pmol/l (frühe Lutealphase) schwankten. Auch Ziegler et al. (1999) beschrieben die zyklusabhängigen Veränderungen der gesteigerten uterinen Durchblutung in der Follikelphase, konnten

aber keine progesteron- oder östrogenabhängigen Veränderungen der Dopplereigenschaften an der A. radialis nachweisen.

Keine Änderungen der Wandeigenschaften der Carotis communis und der Femoralarterie im Laufe eines Ovarialzyklus waren von Willekes et al. (1997) zu detektieren.

Hayashi et al. (2006) dagegen fanden unterschiedliche Reaktionen bei zyklusabhängigen Untersuchungen der Carotis communis und der A. tibialis posterior und schlussfolgerten, dass die Kenntnis der Zyklusphase bei Untersuchungen an zentralen und peripheren Gefäßen und der eventuell damit verbundenen Einschätzung bezüglich eines kardiovaskulären Krankheitsrisikos notwendig sei, weil die Elastizität zentraler Arterien, aber nicht peripherer Arterien, von den zyklischen Änderungen der Ovarialhormone beeinflusst zu werden scheint.

Andere Experimente zeigten östrogenabhängig eine stärkere Durchblutung in der A. carotis interna (Krejza et al. 2001) und den zerebralen Gefäßen (Pellegrino et al. 1998 an der Ratte in ischämischen Hirnarealen; Krejza et al. 2001 am Menschen).

Littleton-Kearny et al. (2000) untersuchten männliche und weibliche Kaninchen. Seine Gruppe konnte keinen Einfluss des Geschlechts auf die Reaktion zerebraler Gefäße auf Östrogeninfusionen feststellen.

1999 beschrieben Brackley et al. den sowohl in der Carotis interna, als auch in der Carotis externa unverändert gebliebenen Blutfluss im Vergleich der Follikel- zur Lutealphase.

Belfort et al. untersuchten (1995) den Blutfluss und den Gefäßwiderstand der A. ophthalmica an schwangeren, prä- und postmenopausalen Frauen. Im Vergleich zeigte hier die Gruppe der schwangeren Frauen einen deutlich höheren Blutfluss und einen niedrigeren Gefäßwiderstandsindex. Die Gruppen der prä- und postmenopausalen Frauen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Zyklusabhängige Untersuchungen an der A. centralis retinae und den Ziliararterien zeigten ebenfalls keine signifikanten Änderungen bezüglich Gefäßwiderstand und

Flussgeschwindigkeit (Kradeniz et al. 2002). Kradeniz vermutet, dass die Einflüsse der verschiedenen Hormone auf die Herzrate, das Blutvolumen, den Blutdruck, das Herzminutenvolumen und die Gefäßweite sich gegenseitig aufheben, so dass die Durchblutung am Auge innerhalb des weiblichen Zyklus gleich bleibt.

Alle bisher beschriebenen Veränderungen durch Östrogen oder Progesteron setzen einen Angriffspunkt am Gefäß voraus.

Es ist bekannt, dass die Dilatation der Gefäße NO-gesteuert verläuft. Geary et al. wiesen 1998 an Untersuchungen an Ratten und deren Hirngefäßen nach, dass auch in den zerebralen Arterien Östrogen über einen NO-abhängigen Mechanismus ansetzt. Gleichzeitig zeigten sie, dass Östrogen eine wichtige Rolle hinsichtlich des Gefäßtonus an zerebralen Gefäßen von Ratten spielt. Der Gefäßtonus unter Östrogeneinfluss ist erniedrigt.

Erste Hinweise auf den Zusammenhang von erhöhten Östrogen und erhöhten NO-Konzentrationen im Blut lieferten Untersuchungen von Hayashi et al., welche 1992 die unterschiedliche NO-Verfügbarkeit an weiblichen und männlichen Aortenringen von Kaninchen untersuchten und feststellten, dass der Nachweis von NO an das Vorhandensein von Östrogen gekoppelt ist. Die von Kharitonov et al. (1994) erfolgten Untersuchungen an Frauen, welche den erhöhten NO-Gehalt in der mittzyklisch gemessenen expiratorischen Luft beschrieben haben und dies auch auf den erhöhten Östrogengehalt im Blut zu diesem Zeitpunkt zurückführten, stützten die Ergebnisse von Hayashi.

Hishikawa et al. (1995) zeigten in ihren Experimenten mit humanen endothelialen aortalen Zellkulturen die Beeinflussung der endothelialen NO-Synthese durch Östrogen. Es kommt unter Östrogeneinfluss zu einer signifikant erhöhten NO-Produktion. Experimente mit Testosteron fanden keinen Effekt. Die erhöhte NO-Produktion beruht auf einer vermehrten NO-Synthase-Proteinssynthese.

Ein Jahr später bestätigte die Gruppe um Cicinelli bei gesunden Frauen die erhöhten Spiegel von NO-Metaboliten im Blutplasma während der Follikelphase mit einem

mittzyklischen Peak und einem Abfall in der sekretorischen Phase (Cicinelli et al. 1996).

Die eNOS wird durch Östrogen aktiviert (Duckles et al. 2010), Progesteron hingegen unterdrückt die Gen-Expression der eNOS, woraufhin es zur einer Reduktion der Bioverfügbarkeit von NO kommt.

Die Freisetzung des NO zur Dilatation von Gefäßen durch Östrogen verläuft über Östrogenrezeptoren (Hayashi et al. 1995). Die Existenz des Östrogenrezeptor α ist Voraussetzung für die Wirkung des Östrogens als Dilatator über die Stimulierung der eNOS in den Endothelzellen (Chen et al. 1999, Adkisson et al. 2010) und somit auch für die erhöhte Produktion von NO aus den Vorläufern L-Arginin und L-Citrullin (Moncada et al. 1993). Das Vorhandensein von Rezeptoren wurde in verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen. Auf diese soll nachfolgend näher eingegangen werden.

Schon Lin et al. (1982 und 1986) beschrieben die unterschiedliche Rezeptordichte auch an nicht primär östrogen- und progesteronabhängigen Organen und deren Gefäßen, zum Beispiel an unterschiedlichen Aortenanteilen (Aorta abdominalis, Aortenbogen) und am Myokard von Pavianen. Zeitgleich veröffentlichten Horwitz et Horwitz (1982) eine Arbeit über die Existenz von Östrogenrezeptoren an Gefäßen und glatten Muskelzellen des Kaninchens.

Für koronare Gefäße (Register et Adams 1998; Christian et al. 2006), aortale, ovarielle, uterine (Register et Adams 1998) und femorale Gefäßmuskelzellen (Bracamonte et al. 2002) sind Östrogenrezeptoren ebenfalls bestätigt worden.

Progesteronrezeptoren wurden von Ingegno et al. (1988) an Koronararterien beschrieben.

Nach Literaturangaben sind an den retinalen Arterien und Venen und dem Nn. optici bisher nur α - und β -Adrenorezeptoren nachgewiesen worden (Denis und Elena 1989).

Untersuchungen an zerebralen Gefäßen von Ratten in vivo und in vitro zeigten eine Erhöhung des eNOS-Proteins und der NOS-Aktivität, so dass Östrogen direkt an den zerebralen Gefäßen zu agieren scheint. Im gleichen Experiment zeigte sich ein

eindeutig östrogenrezeptorvermittelter Prozess, so dass man auch an zerebralen Gefäßen auf das Vorhandensein von Östrogenrezeptoren schließen kann. Durch Zugabe von Progesteron oder Metroxyprogesteronacetat änderte sich die durch Östrogen hervorgerufene Reaktion nicht (McNeill et al. 2002).

Adkisson et al. (2010) ergänzten, nach Bestätigung der durch Östrogen hervorgerufenen Dilatation der Gefäße durch NO, dass die NO-Synthase-Aktivierung Östrogen-Rezeptor α vermittelt ist. Außerdem beschrieben sie in der Probandengruppe zyklusadaptierte Blutdruckveränderungen mit niedrigeren Drücken in der Follikelphase bei unverändertem Baselinediameter, Blutfluss und Pulswelle in der A. brachialis. Darüber hinaus stellt er die These auf, dass durch die erhöhte Produktion in der Follikelphase auch eine erhöhte Möglichkeit Östrogen zu binden resultiert, was wiederum eine erhöhte Bioverfügbarkeit von NO zur Folge hätte (Adkisson et al. 2010).

Miller (1999) schrieb in Zusammenfassung ihrer Experimente, dass Östrogen den Gefäßtonus indirekt über die Regulation der Freigabe von vasoaktiven Faktoren und direkt über die Modulation des intrazellulären Kalziums der glatten Gefäßmuskulatur reguliert. Sie postuliert damit mehrere Reaktionswege über die Östrogen auf die Gefäßmuskulatur einwirken kann.

Eine weitere Fragestellung wäre, ob die östrogenabhängigen Veränderungen endothelab- oder endothelunabhängig sind. Die derzeit in der Literatur verfügbaren diesbezüglichen Ergebnisse sind widersprüchlich und man muss von einer sowohl endothelab- als auch endothelunabhängigen Beeinflussung durch Östrogen ausgehen (endothelunabhängig: Chester AH et al. 1995, Gonzales et al. 1999; endothelabhängig: Rubanyi et al. 1986, Miller und Vanhoutte 1991; beides: Miller 1999).

Ein weiterer Diskussionspunkt hinsichtlich des Einflusses des weiblichen Zyklus auf Gefäße sind die in den meisten Untersuchungen betrachteten Einflüsse einzelner Hormone auf Gewebe oder Organe. Zu wenig untersucht erscheinen die Interaktionen zwischen den Hormonen und den daraus resultierenden eigentlichen Vorgängen in vivo (Duckles und Miller 2011).

Miller und Vanhoutte (1991) beschrieben selbst an Koronararterien von Kaninchen einen antagonisierenden Effekt von Progesteron auf die Veränderungen von

Östrogen. Auch Cicinelli et al. erwähnten 1996 einen eventuellen gegensätzlichen Effekt von Östrogen und Progesteron auf die Plasma NO-Konzentration, was sie mit den phasenweise veränderten Hormonkonzentrationen begründet.

Viana et al. (2011) beschrieben den antagonisierenden Effekt von Progesteron an der A. centralis retinae. Auch in FMD-Messungen von Miner et al. (2011) sind die positiven Effekte durch transdermal zugeführtes Östrogen durch oral gegebenes Progesteron aufgehoben oder zumindest minimiert.

Hashimoto et al. (1995) konnten keine antagonisierenden Effekte nachweisen. Folglich sind auch hier die Ergebnisse widersprüchlich.

Giannattasio et al. (1999) brachten nach Untersuchungen an der A. radialis in die Diskussion die im Zyklus schwankenden Konzentrationen von ADH ein, welches auch Auswirkungen auf die Gefäßwandrelaxation hat und vasokonstriktorisch einwirken könnte.

3.1.5 Der Einfluss der Autoregulation und der Gefäßgröße auf die Reaktion von Gefäßen

Littleton-Kearney et al. konnten im Jahr 2000 an zerebralen Gefäßen von Kaninchen mit einem Durchmesser von 54-96 µm eine östrogenkonzentrationsabhängige Dilatation feststellen, wobei die Dilatation erst bei Östrogenkonzentrationen deutlich über denen physiologischer Werte aufgetreten ist. Zusammenfassend scheint es für Littleton-Kearney et al. unwahrscheinlich, dass Östrogen mit seinen physiologischen Konzentrationen im Blut ein potenter Vasodilatator am zerebralen Gefäß ist.

Kontos et al. (1978) fanden an zerebralen präkapillären Gefäßen von Katzen eine eindeutige Größenabhängigkeit der Reaktion auf akute Hypo- oder Hypertension. Gefäße mit einem Durchmesser über 200 µm sind hauptsächlich verantwortlich für die Anpassung des zerebralen Gefäßdrucks auf Druckveränderungen.

Kleine Gefäße dagegen dilatieren nur bei hypotensiven Werten unter 90 mmHg. Bei Blutdruckwerten über 90 mmHg dilatieren die großen Gefäße und regulieren so den Druck für die Gesamtheit der Gefäße (Kontos et al. 1978).

Auch Gonzales et al. (1999) zeigten, dass kleine Arterien anders reagieren als große.

Eine Untersuchung belegt die Abhängigkeit des Durchmessers der Arterien bezüglich ihrer Reaktion auf Östrogen (Geary et al. 1998). Dabei zeigen Gefäße mit einem kleineren Durchmesser (ca. 200 μm) keine oder eine nur geringe Reaktion gegenüber Gefäßen mit einem größeren Durchmesser (280-300 μm).

Die ebenfalls durch NO vermittelte Autoregulation von Gefäßen ist ein Schutzmechanismus zur Vermeidung von Schäden, die durch zu hohe Blutdrücke und damit eine zu hohe Perfusion hervorgerufen werden. In einer Arbeit (Ikram et al. 2004) wird beschrieben, dass Änderungen des Blutdrucks eher einen Einfluss auf die Arteriolen haben und der Einfluss auf die Venen nur sehr schwach ist.

Solange der arterielle Blutdruck nicht über 40 % schwankt ist die Autoregulation der A. centralis retinae gewährleistet (Robinson und Riva 1986).

Die retinalen Gefäße verfügen gegenüber den choroidalen Gefäßen, welche durch das autonome Nervensystem versorgt sind, nicht über ein Netz von vasoaktiven Nerven (Pournaras et al. 2008). Dieser Aspekt ist wichtig, da einige der oben beschriebenen Untersuchungen in sitzender Position (Vilser 2002; Papaioannou et al. 2009; Mandecka et al. 2009), andere wiederum in liegender (Hashimoto et al. 1995; Giannattasio et al. 1999, Krejza et al. 2001; Toker et al. 2003, Hayashi et al. 2006; Adkisson et al. 2010) oder halbliegender (Brackley et al. 1999) Position durchgeführt worden sind. Die durch die Position veränderten Druckbedingungen wurden nicht beachtet und in vielen Arbeiten wird die Position der Probanden nicht erwähnt.

4 Ziele der Arbeit

1. Eine Stimulation der Netzhaut mit Flickerlicht verändert den Durchmesser der retinalen Gefäße. Kann man nachweisen, dass der hormonelle Zyklus der Frau darauf einen Einfluss hat?
2. Haben die wechselnden Hormonkonzentrationen von Östrogen und Progesteron im Blut einen Einfluss auf die Reaktion retinaler Gefäße im Laufe eines Monats?
3. Sollte man bei Messungen am Augenhintergrund bei prämenopausalen Frauen den Tag des Zyklus in die Auswertung der Ergebnisse einbeziehen?

Zusammenfassend: Gibt es, mit dem RVA messbare, zyklusabhängige Veränderungen der Reaktion retinaler Gefäße auf Flickerlicht?

5 Material und Methodik

5.1 Der Retinal Vessel Analyzer (RVA)

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten basieren auf der Messung der arteriellen und venösen Netzhautgefäßdurchmesser, welche mit einem Retinal Vessel Analyzer (RVA) der Firma Imedos erhoben wurden.

„Der RVA ist ein Forschungsgerät, welches eine [...] Analyse des retinalen prä- und postkapillären Gefäßdurchmessers ermöglicht“ (RVA- Gebrauchsanweisung 1997).

Der Gefäßdurchmesser entspricht dabei dem bei der Augenhintergrundspiegelung sichtbaren und zu messenden Durchmesser der „Erythrozytenstromsäule im Gefäß“ (ebd.).

Der Vorteil des RVA gegenüber der früher verwendeten Photographie des Augenhintergrundes (u.a. Hubbard et al. 1999) ist die über einen längeren Zeitraum und nahezu vollautomatische Darstellung der retinalen Gefäße im Zeitverlauf. Der von Hubbard (1999) schon beschriebene nicht synchronisierte Herzschlag, welcher die Photographie stark beeinflusst, bleibt aus oder wird über die längere Messzeit ausgeglichen. Die Interpretation der Photographien durch verschiedene Untersucher und somit eine große Fehlerquelle, wird durch eine Berechnung der Gefäßdurchmesser und der Reaktion der Gefäße per RVA-Software ersetzt.

Der Retinal Vessel Analyzer setzt sich aus verschiedenen Bestandteilen zusammen. Die Wichtigsten sind eine CCD-Kamera, der SVGA-Monitor und die aufnehmende und bearbeitende Einheit, das so genannte Grundmodul mit Rechneinheit, Tastatur, Maus und MOD-Laufwerk (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Retinal Vessel Analyzer mit Probandin

Da die Analyse direkt am zu untersuchenden Auge in Echtzeit erfolgte, konnte auf die Inbetriebnahme des Videorekorders verzichtet werden.

Während der 350 Sekunden dauernden Untersuchung wurde mithilfe der Funktion „Flicker“ jeweils drei Mal über 20 Sekunden lang ein Flickerlicht mit einer Frequenz von 12,5 Hz induziert. Der Flicker kommt durch eine Unterbrechung der Ausleuchtung des Augenhintergrundes zustande.

Der RVA verwendet zur Ausleuchtung des Fundus ein grünes Licht einer Wellenlänge zwischen 510 nm und 580 nm, so erhält man einen besseren Kontrast zwischen den Gefäßen und dem umliegenden Gewebe. Die drei Perioden Flickerlicht sind jeweils gefolgt von 80 Sekunden Nachbeobachtungszeit. Die Reaktion der arteriellen und venösen Gefäße auf das Flickerlicht wurde in Prozent zum Ausgangswert (Baseline, Ruhediameter) angegeben. Die Aufnahme der Baseline erfolgte vor der Flickerlichtstimulation über einen Zeitraum von 50 Sekunden.

Die Software des RVA ermöglicht die Markierung der Gefäße innerhalb eines „Untersuchungsfensters“, welches in seinem Rahmen auch bei motorischen

Abweichungen die Untersuchung ohne Unterbrechung weiterführen kann, da es der Bewegung folgt (siehe Abbildung 2).

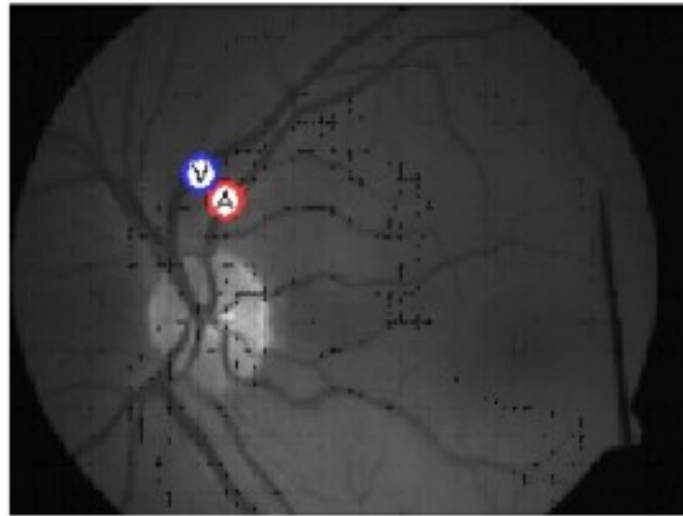


Abbildung 2: Messfenster des Retinal Vessel Analyzer mit Fixationsnadel (rechts im Bild)
(A: Arterie, V: Vene)

Insgesamt misst der RVA kontinuierlich bis zu 25-mal in der Sekunde während der gesamten Untersuchung den Durchmesser des markierten Gefäßes.

Die Messungen der Kontraktion und Dilatation der Arterien erfolgten an Gefäßästen der Arteria centralis retinae und die der Dilatation der Venen erfolgten an Gefäßästen der Vena centralis retinae.

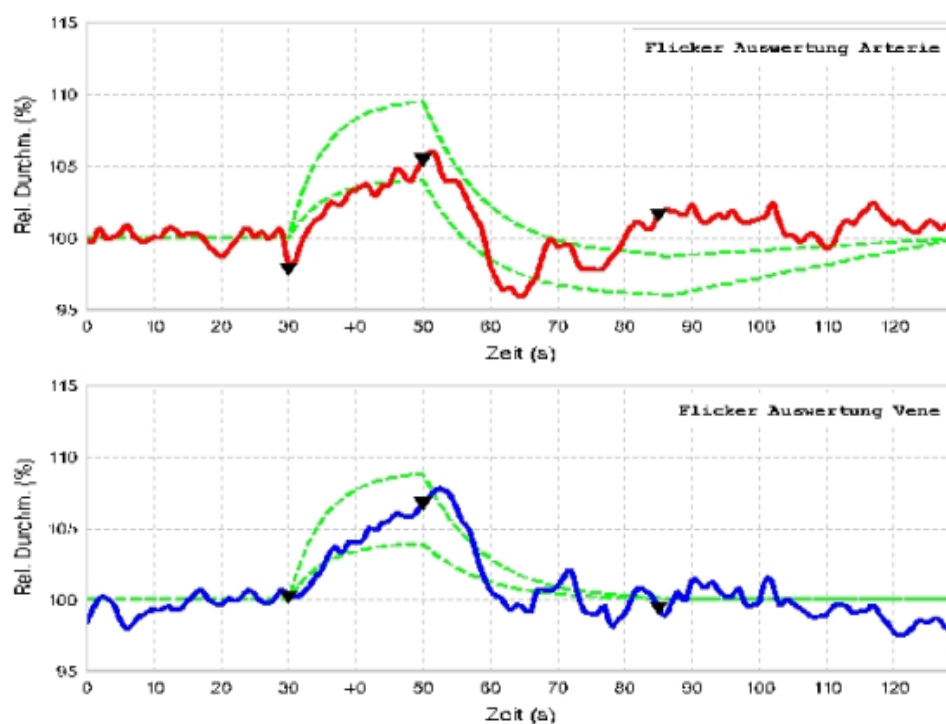


Abbildung 3: Beispiel einer RVA-Auswertung einer Messung

In einer Datenbank konnten die erhobenen Daten der jeweiligen Untersuchungen auf der Rechner-Festplatte gespeichert und später als Durchschnittswerte der drei Flickerperioden zur Auswertung herangezogen werden (siehe dazu Abbildung 3 und Tabelle 3).

Arterie	<Local>	Normal Mean	Normal STD
Ausgangswert (ME)	151.54	-	-
Gültig (%) / Zyklen	59.0 / 3	>30	-
Max.Dil. (%)	+5.1	+6.9	±2.8
Max.Konstr. (%)	+1.4	-2.7	±1.4
Scheitelwert (%)	+3.7	+9.6	±3.0
Vene	<Local>	Normal Mean	Normal STD
Ausgangswert (ME)	170.78	-	-
Gültig (%) / Zyklen	81.8 / 3	>30	-
Max.Dil. (%)	+6.6	+6.5	±2.5

Tabelle 3: Beispiel einer Ergebnistabelle des RVA

5.2 Probandenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge an der Universität Jena.

Einschlusskriterien

- gesunde weibliche Probanden, insbesondere keine chronischen Erkrankungen oder Vorerkrankungen
- nicht schwanger, keine Substitution von Hormonpräparaten, wie beispielsweise orale Kontrazeptiva, transdermale Verhütungsmittel
- anamnestisch unauffällige regelmäßige Menstruation
- keine Einnahme von Medikamenten
- Nichtraucherin
- kein Drogenabusus
- Alter zwischen 18 und 35 Jahre
- Einwilligung/Einverständnis zur Studienteilnahme

Da auch bei einer gesunden Frau anovulatorische Zyklen vorkommen, diese aber unter dem 18. Lebensjahr deutlich häufiger sind, wurden keine Probanden unter dem 18. Lebensjahr eingeschlossen.

Ausschlusskriterien

- Schwangere
- Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva oder anderen Hormonpräparaten
- bekannte chronische Krankheiten
- auffällige gynäkologische und/oder ophthalmologische Anamnese
- mehr als 2 Risikofaktoren für Arteriosklerose (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Adipositas, genetische Prädisposition)
- Alter unter 18, über 35 Jahre
- regelmäßiger Nikotinabusus, exzessiver Koffeinkonsum

5.3 Studienprotokoll

Zwischen 12/2006 und 12/2008 wurden 25 Probandinnen während eines Zyklus untersucht. Die Rekrutierung und die Untersuchungen der Probanden fanden vollständig am Universitätsklinikum Jena statt.

Unter weitestgehend stabilen Umgebungsbedingungen (Raumtemperatur, Luftfeuchte) wurden drei Messungen an drei verschiedenen Messzeitpunkten in Abhängigkeit des jeweiligen Zyklus der Probandin durchgeführt.

Ausgangspunkt war der 1. Zyklustag. Mit jeder Messung wurde zeitgleich eine venöse Blutentnahme aus der V. cubitalis durchgeführt, um die Höhe von Östrogen, Progesteron, FSH und LH zu bestimmen.

Außerdem wurde bei jeder Probandin eine gynäkologische Ultraschalluntersuchung durchgeführt, um den Zeitpunkt der Ovulation besser eingrenzen zu können und natürliche Schwankungen der Zykluslänge zu erkennen.

Um die Stabilität des Blutdrucks während der Messungen zu gewährleisten, wurde dieser vor, während und nach einer Messung mit einem kalibrierten Blutdruckmessgerät und Stethoskop bestimmt.

Hatten die Probandinnen Probleme die Lichtquelle zu fixieren, so konnte eine dafür vorgesehene Fixationshilfe (Nadel) in das Gesichtsfeld geschoben werden.

Die Studie und die Untersuchungen sind von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena anerkannt und genehmigt worden.

Die Probandinnen sind vor Beginn der Studie ausführlich aufgeklärt worden und gaben ihr Einverständnis zur Mitarbeit.

5.4 Messzeitpunkte und Ablauf einer Messung

Der erste Messzeitpunkt wurde in Abhängigkeit des Eintretens der Menstruationsblutung bestimmt. Die Probanden wurden vor Beginn der Messungen mit dem Ablauf vertraut gemacht und meldeten das Eintreten ihrer Regelblutung, so dass die erste Messung am 3. bis 5. Zyklustag durchgeführt werden konnte.

Unter Berücksichtigung der normalen Zyklusdauer der Testperson wurde der Termin zur Sonographie und Follikelmessung vereinbart. Bestand ein unauffälliges Follikelwachstum mit einem dominanten Follikel, wurde zum angenähert vermuteten Ovulationszeitpunkt die zweite Messung durchgeführt (Östrogenkonzentration hoch). Der dritte Messzeitpunkt wurde dann in Abhängigkeit vom Ovulationszeitpunkt auf das „Progesteronhoch“ in der 2. Zyklushälfte zwischen dem 19. und 23. Zyklustag gelegt.

Die zeitgleich zur Messung abgenommen Blutparameter sollen einerseits die Sicherung eines ablaufenden normalen Zyklus unterstützen und gegebenenfalls einen Vergleich der Messzeitpunkte mit den jeweiligen Hormonkonzentrationen im venösen Blut erlauben.

5.5 Blutentnahme

Nach jeder RVA-Messung erfolgte eine Serumblutabnahme zur Bestimmung von Östrogen, Progesteron, FSH und LH aus der V. cubitalis sinistra. Die Blutentnahme fand nach der RVA-Messung statt, um mögliche sympathische

Hormonausschüttungen, welche zur Gefäßweitstellung oder Blutdruckerhöhungen führen können, zu vermeiden.

Die Auswertungen der Laborwerte wurden im Institut für Laboratoriumsmedizin der Universität Jena (Leiter des Instituts zum Zeitpunkt der Messungen: Prof. Dr. med. Thomas Deufel) nach labordiagnostischen Standards durchgeführt.

5.6 Bestimmung des Ovulationszeitpunktes

Bei den Probanden wurde eine ausführliche Zyklusanamnese durchgeführt. Da bei etwa 90 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter eine Zyklusdauer zwischen 23 und 35 Tagen besteht und die Abweichung vom 28-Tage-Rhythmus vor allem auf einer Verlängerung oder Verkürzung der Proliferationsphase beruht, wurde das Heranreifen des dominanten Follikels per vaginaler Sonographie überprüft.

Die sonographischen Kontrollen erfolgten an der Universitätsfrauenklinik Jena durch dort behandelnde Ärzte.

5.7 Blutdruckverlaufsmessung

Der Blutdruck wurde einmalig an beiden Armen gemessen. In der Probandengruppe stimmten der Blutdruck des rechten und des linken Armes zu 100 % überein. Bei den folgenden Untersuchungen reichte eine Messung am rechten Arm mit einem Standard-Blutdruck-Messgerät in sitzender Position aus.

Der Blutdruck wurde jeweils vor, einmal während und nach der Messung dokumentiert.

5.8 Messzeitpunkte, Probenentnahmen, Pupillendilatation

1. Weittropfen des Auges
2. Messung am RVA
3. Blutentnahme

oder

1. vaginale sonographische Kontrolle
2. Weittropfen des Auges
3. Messung am RVA
4. Blutentnahme

Um eine uneingeschränkte Sicht zu haben und die Messungen durchführen zu können, musste vor der Messung der Musculus sphincter pupillae gelähmt werden.

Die Messungen fanden in Mydriasis statt.

Vor jeder Untersuchung wurde die Pupille ca. 15 bis 30 Minuten vor Beginn der Messungen mit einem Tropfen Tropicamid (Mydriatikum Stulln 5 mg/ml, Pharma Stulln GmbH), welcher auf die Bindehaut des Unterlides (Conjunctiva palpebrae) getropft wurde, dilatiert.

Die Teilnehmer blieben etwa 15 Minuten vor dem Start der Messungen in Ruhe, um den Blutdruck und die Atmung zu normalisieren.

Leung (2003), Wong (2004) und Ikram (2005) belegten in ihren Arbeiten die gute Korrelation von Messungen retinaler Gefäße beider Augen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden in dieser Arbeit nur die Reaktionen der arteriellen und venösen Gefäße des Augenhintergrundes des linken Auges vermessen.

Durch die anatomischen Unterschiede der Retina konnte nicht bei jeder Probandin das gleiche Gefäß vermessen werden. An den verschiedenen Messzeitpunkten einer Probandin wurden soweit möglich die gleichen Gefäße untersucht. Um die Variationsbreite der Gefäßreaktion zu vermindern wurde, abhängig von der anatomischen Fundusgegebenheit das gleiche Areal und zwar temporal zwischen 1-3 cm von der Papille entfernt, genutzt.

5.9 Parameter

Ruhediameter der Arterie

Ruhediameter der Vene

Maximale Dilatation der Arterie

Maximale Kontraktion der Arterie

Maximale Dilatation der Vene

Serumspiegel im Blut von FSH, LH, Östrogen und Progesteron

5.10 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen, wie auch die Diagramme und Boxplots, außer Abbildung 19, sind mithilfe der Software SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt und erstellt worden. Abbildung 16 wurde mit dem Programm Microsoft Excel angefertigt.

Die Prüfung auf Signifikanz der Ergebnisse wurde mit dem T-Test für gepaarte Stichproben und dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Eine Signifikanz der erhaltenen Werte wird bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen, wobei dieser hier aufgrund der Probandenzahl nur maximal als Richtwert verwendet werden kann.

Auf eine Adjustierung auf multiples Testen der Werte wurde verzichtet.

Alle Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

6 Ergebnisse

6.1 Studienpopulation

Es wurden 28 Frauen rekrutiert, wobei zwei aufgrund eines nicht ausreichenden Follikelwachstums und eine aufgrund einer nicht durchführbaren vaginalen Sonographie ausgeschlossen wurden.

Die 25 in die Studie eingeschlossenen gesunden Probandinnen waren im Durchschnitt 24,1 Jahre alt (Spannweite: 18-30 Jahre), waren Mitteleuropäerinnen und hatten im Durchschnitt einen BMI von 22,3. Eine Probandin war mit einem BMI von 29,6 übergewichtig, sie wurde aber aufgrund fehlender anderer Ausschlusskriterien in die Auswertung mit einbezogen.

Die Altersverteilung der Probandinnen zeigt Abbildung 4.

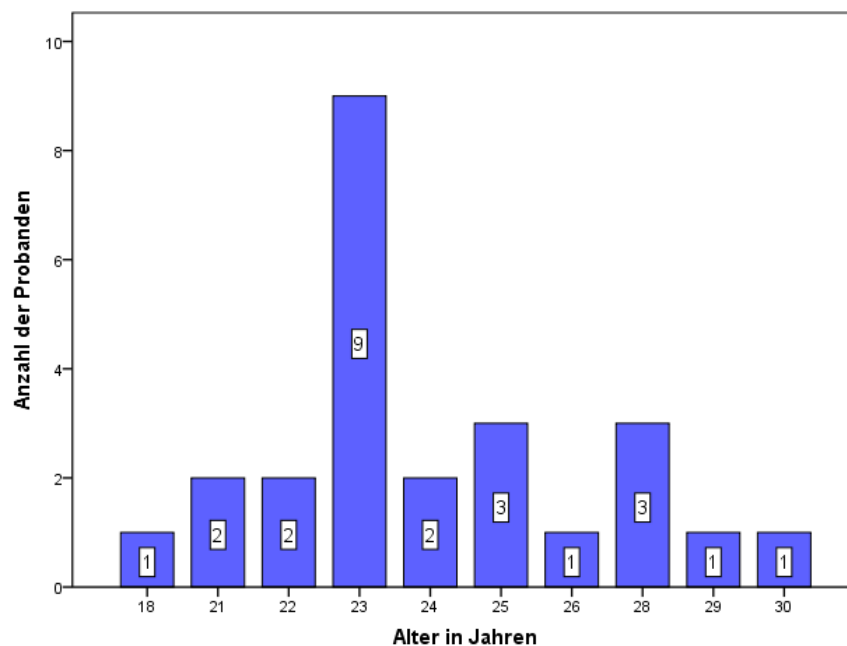


Abbildung 4: Altersverteilung der Probandinnen

Fast alle Testpersonen (96 %) waren zum Zeitpunkt der Messungen Nichtraucher, eine Testperson rauchte 1-2 Zigaretten pro Monat, wobei auf eine Karenz zu den Messungen von mindestens 24 Stunden geachtet wurde. Keine der Probandinnen

nahm Medikamente oder Drogen ein, 68 % gingen einer regelmäßigen sportlichen Betätigung (mindestens 2x 30 min/ Woche) nach und nur 40 % waren regelmäßige Kaffeetrinker (16 % maximal 1 Tasse pro Tag , 20 % maximal 2 Tassen pro Tag und eine Person (4 %) nicht mehr als 3 Tassen pro Tag), wobei bei den Kaffeetrinkern auf eine Karenz am Tag der Messungen, aber mindestens 6 Stunden vor den Messungen geachtet wurde. 60 % der Probandinnen tranken nie Kaffee und nahmen auch keine anderen koffeinhaltigen Nahrungsmittel zu sich.

Die gynäkologische und ophthalmologische Anamnese der Probandinnen, welche durch eine detaillierte Befragung (siehe Anamnesebogen im Anhang) erhoben wurde, war unauffällig. Die Menarche lag im Durchschnitt bei 12,8 Lebensjahren (Spannweite 10.-15. Lebensjahr). 44 % hatten bis zum Zeitpunkt der Messungen noch nie ein hormonelles Kontrazeptivum eingenommen oder verabreicht bekommen. 40 % hatten diese bis über 36 Monate vor den Messungen abgesetzt, 2 Probandinnen (8 %) hatten ihr Kontrazeptivum mindestens 24 Monate, eine Probandin 11 Monate nicht mehr eingenommen und eine nutzte einen Nuva-Ring® (vaginaler Hormonring mit Etonorgestrel und Ethinylestradiol), welcher 4 Monate vor den Messungen abgesetzt wurde.

56 % der Probandinnen waren Brillenträgerinnen aufgrund einer Myopie, wobei 2 Probandinnen (8 %) eine Korrektur von -5 dpt auf dem untersuchten Auge hatten, alle anderen Korrekturen lagen deutlich darunter. Ein Astigmatismus lag bei keiner der Probandinnen vor. Keine Probandin hatte eine weitere bekannte Erkrankung der Augen oder einen bekannten erhöhten Augeninnendruck.

Der Blutdruck aller Probandinnen innerhalb einer Messung war konstant.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Zusammensetzung der Studienpopulation.

	Studienpopulation n = 25
Alter (a)	24,1 (18-30)
Gewicht (kg)	62,6 (52-95)
Größe (m)	1,71 (1,61-1,82)
BMI (kg/ m²)	22,7 (17,4-29,6)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	108 (95-140)
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	78 (60-90)

Tabelle 4: Studienpopulation

6.2 Blutdruckmessungen

Die Blutdruckmessungen aller Probandinnen lagen im normotonen Bereich (siehe dazu auch Tabelle 4). Der systolische Blutdruck lag durchschnittlich bei 108 mmHg, der diastolische Blutdruck bei 78 mmHg. Innerhalb einer Messung und zwischen den verschiedenen Messzeitpunkten änderte sich der Blutdruck nicht.

6.3 Bestimmung des Ovulationszeitpunktes

Durch eine vaginale Sonographie wurde zum angenäherten Ovulationszeitpunkt der dominante Follikel gemessen. Im Durchschnitt war der Follikel zum Zeitpunkt der zweiten Messung 22 mm im Durchmesser groß, wobei die Spannweite von 13 bis 31 mm reichte. Der Median lag bei 21 mm, damit liegt die Größe eines präovulatorischen Follikels vor (Schindler 1987).

6.4 Gefäßdurchmesser

Die Ausgangswerte der Gefäßdurchmesser lagen bei den arteriellen Gefäßen zwischen 68,51 μm und 157,72 μm , bei den venösen Gefäßen zwischen 72,79 μm und 178,94 μm . Eine Messung an Gefäßen kleiner 60 μm fand nicht statt. 9 % der Messungen (10,6 % der arteriellen Gefäße und 8 % der venösen Gefäße) wurden an Gefäßen unter 90 μm durchgeführt.

6.4.1 Augenmessung 3.-5. Zyklustag

Die maximale Kontraktion der Arterien war unverändert bzw. bis 2,8 %, der Median lag bei 0,70 %, der Mittelwert bei $1,03 \pm 0,82$ %. Die Dilatation der Arterien wurde zwischen 0,20 und 8,4 % gemessen, wobei der Median bei 3,4 %, der Mittelwert bei $3,52 \pm 2,14$ % lag.

Die venöse Reaktion lag zwischen 1,3 und 9,5 %, der Median bei 3,8 %, der Mittelwert bei $4,28 \pm 2,12$ %.

6.4.2 Augenmessung Ovulation

Die maximale Kontraktion der Arterien war unverändert bzw. bis 2,7 %, der Median lag bei 0,90 %, der Mittelwert bei $0,96 \pm 0,75$ %. Die Dilatation der Arterien lag zwischen 0,30 und 6,1 %, wobei der Median 3,4 % und der Mittelwert $2,94 \pm 1,71$ % betrug.

Die venöse Reaktion wurde zwischen 0,5 und 9,7 % gemessen, der Median lag bei 4,0 %, der Mittelwert bei $4,52 \pm 2,38$ %.

6.4.3 Augenmessung 19.-23. Zyklustag

Die maximale Kontraktion der Arterien lag zwischen 0,10 und 3,5 %, der Median betrug 1,3 %, der Mittelwert $1,35 \pm 0,95$ %. Die Dilatation der Arterien lag zwischen 0,20 und 5,9 %, der Median lag bei 2,2 % und der Mittelwert bei $2,47 \pm 1,68$ %.

Die venöse Reaktion lag zwischen 1,3 und 8,0 %, der Median bei 3,4 % und der Mittelwert bei $3,81 \pm 1,70$ %.

6.5 Hormonkonzentrationen

Es besteht kein Zusammenhang der retinalen arteriellen und venösen Gefäßreaktionen auf Flickerlicht verglichen mit den einzelnen Hormonkonzentrationen. Tabelle 5 stellt die Durchschnittswerte der Hormonkonzentrationen zu den einzelnen Messzeitpunkten dar.

	3.-5. Zyklustag	Ovulation	19.-23. Zyklustag
LH in IU/l	$3,80 \pm 1,94$	$22,76 \pm 22,99$	$4,48 \pm 2,71$
FSH in IU/l	$5,75 \pm 1,65$	$8,42 \pm 6,30$	$3,25 \pm 1,29$
Östrogenkonzentration in pmol/l	$154,12 \pm 68,73$	$898,64 \pm 461,03$	$544,84 \pm 389,80$
Progesteronkonzentration in nmol/l	$3,23 \pm 0,95$	$4,96 \pm 3,22$	$32,82 \pm 18,55$

Tabelle 5: Hormonkonzentrationen

Für die Östrogen- und Progesteronkonzentrationen im Blut, in Bezug auf die arterielle und venöse Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht, konnte kein Zusammenhang gefunden werden. Siehe dazu die unten stehenden Abbildungen 5 bis 10.

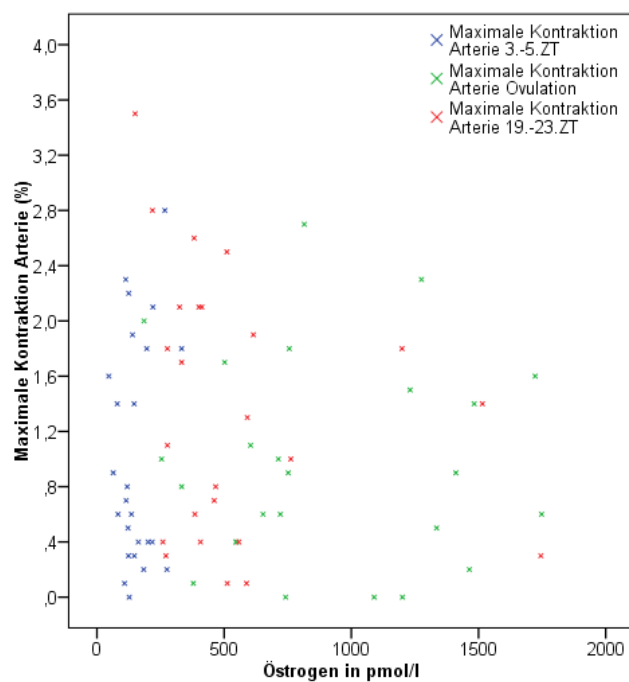


Abbildung 5: Maximale Kontraktion Arterie zur Östrogen-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

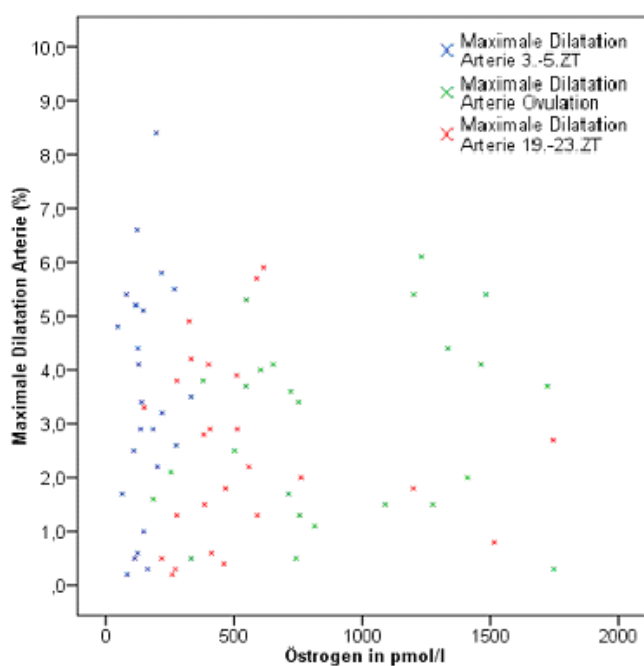


Abbildung 6: Maximale Dilatation Arterie zur Östrogen-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

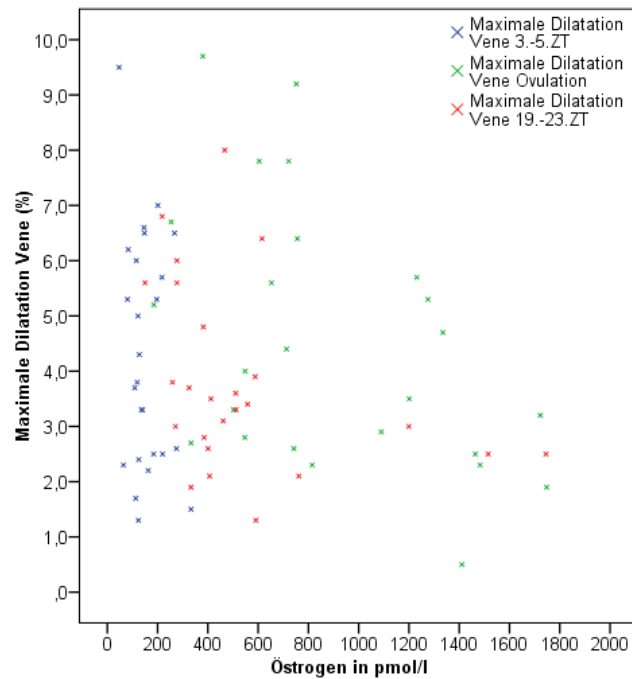


Abbildung 7: Maximale Dilatation Vene zur Östrogen-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

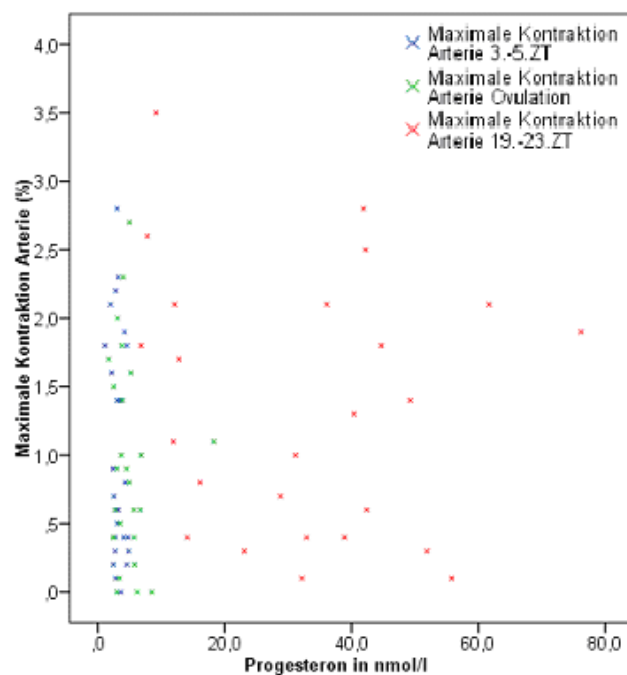


Abbildung 8: Maximale Kontraktion Arterie zur Progesteron-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

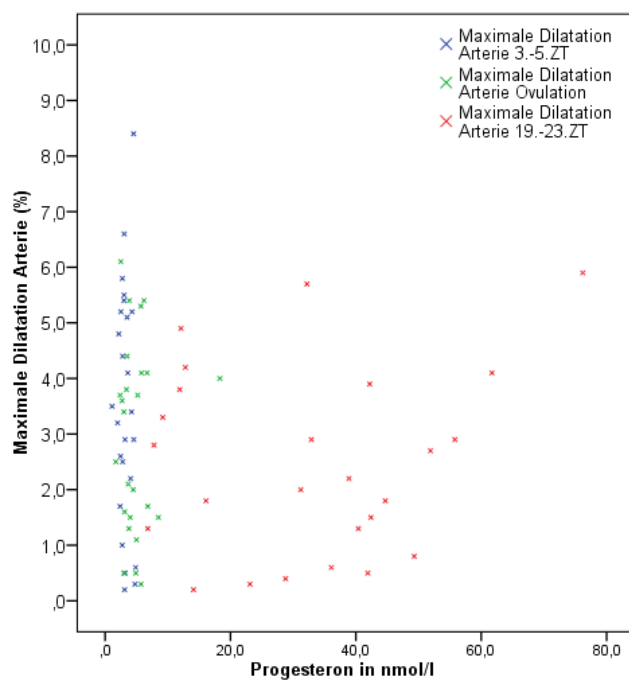


Abbildung 9: Maximale Dilatation Arterie zur Progesteron-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

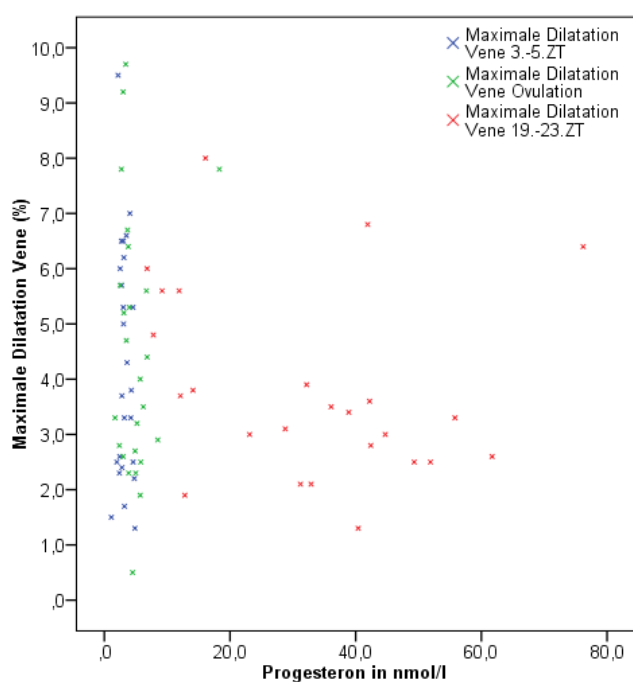


Abbildung 10: Maximale Dilatation Vene zur Progesteron-Konzentration im Blut; $p \geq 0,05$

6.6 Auswertung der Ruhediameter

	3.-5. Zyklustag	Ovulation	19.-23. Zyklustag	p-Wert
Ruhediameter Arterie in μm	$108,55 \pm 17,65^{\circ}$	$110,69 \pm 20,0^{+}$	$110,43 \pm 19,3^{*}$	0,374^{°+} 0,209^{°*} 0,914^{+*}
Ruhediameter Vene in μm	$133,21 \pm 29,34^{\circ\circ}$	$131,64 \pm 28,67^{++}$	$134,66 \pm 28,51^{**}$	0,704^{°°++} 0,542^{°°**} 0,994^{++**}

Tabelle 6: Ruhediameter und p-Werte der Ruhediameter an den drei Messzeitpunkten

^{°+} Ruhediameter Arterie 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation

^{°*} Ruhediameter Arterie 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag

^{+*} Ruhediameter Arterie Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag

^{°°++} Ruhediameter Vene 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation

^{°°**} Ruhediameter Vene 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag

^{++**} Ruhediameter Vene Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag

Die insgesamt normalverteilten Ruhediameter wurden mithilfe des T-Tests für gepaarte Stichproben auf Änderungen bezüglich des Messzeitpunktes zu den beiden anderen Messzeitpunkten hin untersucht.

Tabelle 6 zeigt die Ruhediameter von Arterie und Vene an den drei Messzeitpunkten.

Die Ruhediameter der Arterie und Vene an den drei Messzeitpunkten unterscheiden sich nicht (p-Wert > 0,05). Dies ist in Tabelle 6 und in den Abbildungen 11 und 12 (Seite 41) abgebildet.

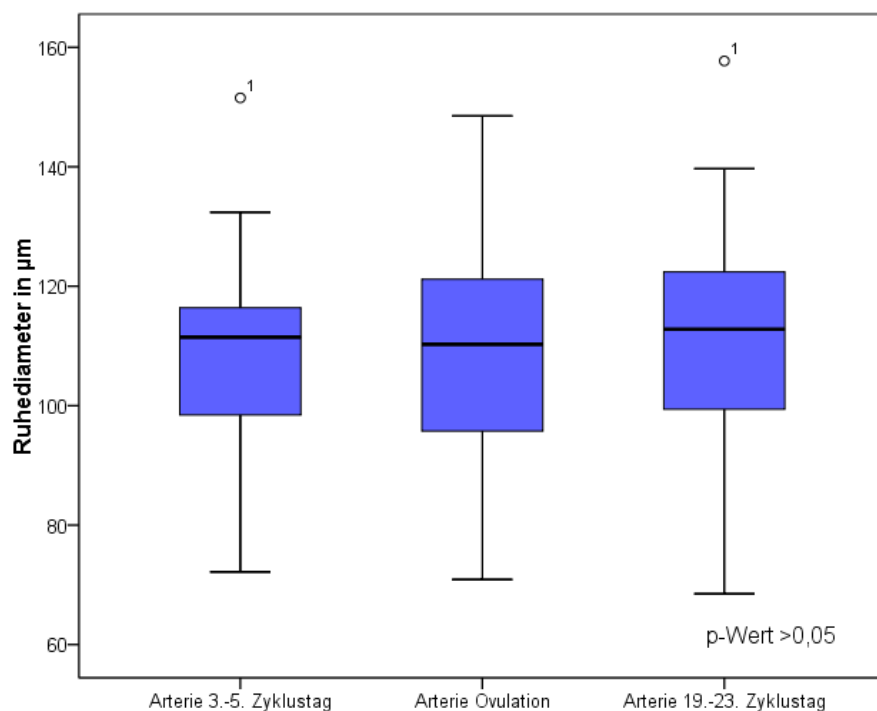


Abbildung 11: Box Plot zum Ruhediameter der Arterie an den drei Messzeitpunkten

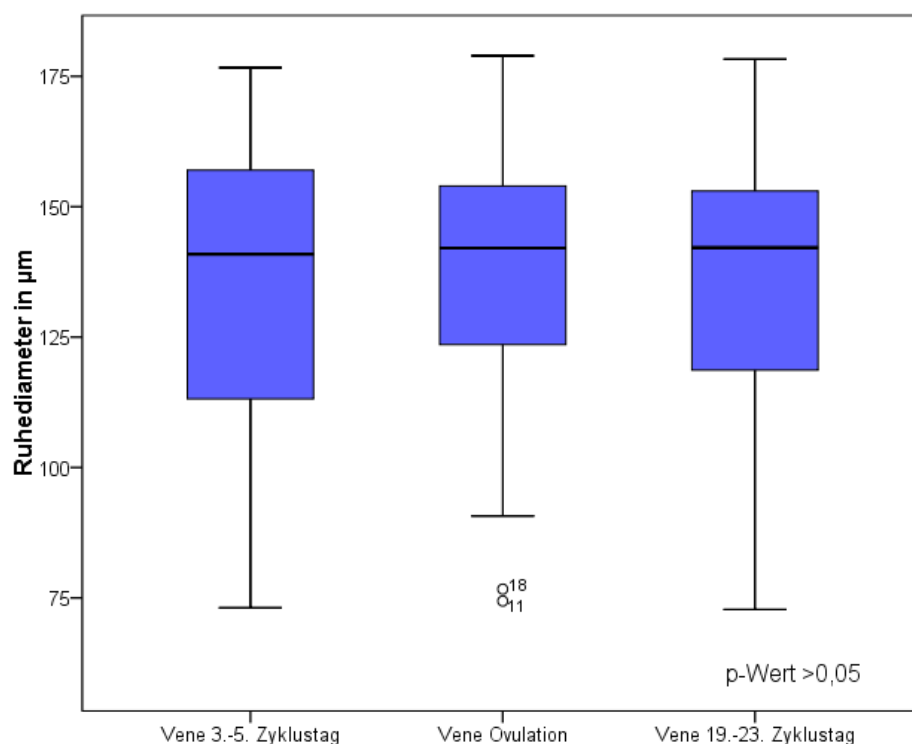


Abbildung 12: Box Plot zum Ruhediameter der Vene an den drei Messzeitpunkten

6.7 Die Reaktion der Gefäße im Vergleich der drei Messzeitpunkte

Im Vergleich der kontraktiven Reaktion der Arterien auf Flickerlicht an den drei Messzeitpunkten ist eine Änderung zwischen dem Ovulationszeitpunkt und der Messung am 19.-23. Zyklustag nachweisbar ($p=0,022$; siehe auch Abbildung 13 unten und Tabelle 7 auf Seite 44).

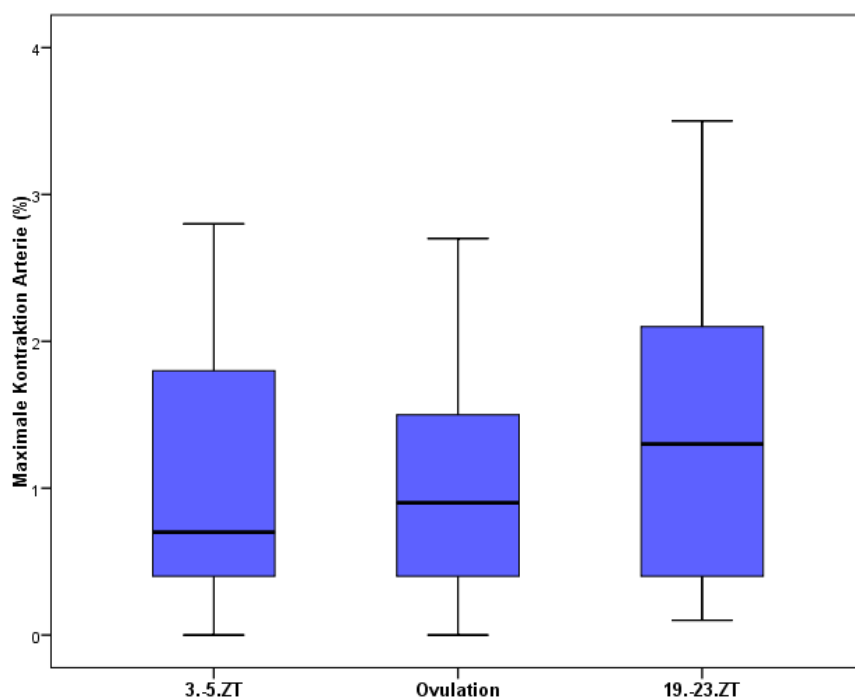


Abbildung 13: Box Plot zur maximalen Kontraktion der Arterien an den drei Messzeitpunkten

Im Vergleich der frühen Follikel- zur Lutealphase ist eine Änderung ($p=0,008$) der maximalen Dilatation der Arterien nachweisbar. Es kommt zum Zyklusende hin zu einer Abnahme der maximalen Dilatation. Siehe Abbildung 14 (Seite 43).

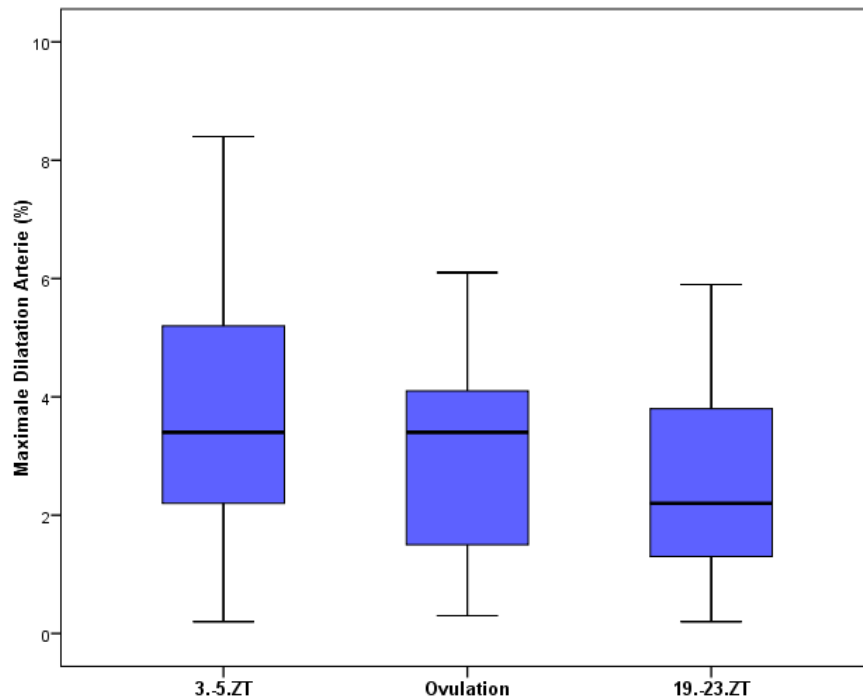


Abbildung 14: Box Plot zur maximalen Dilatation der Arterien an den drei Messzeitpunkten

Die maximale Dilatation der Vene zeigt keine Änderung im Laufe eines hormonellen Zyklus. Siehe dazu unten stehende Abbildung 15.

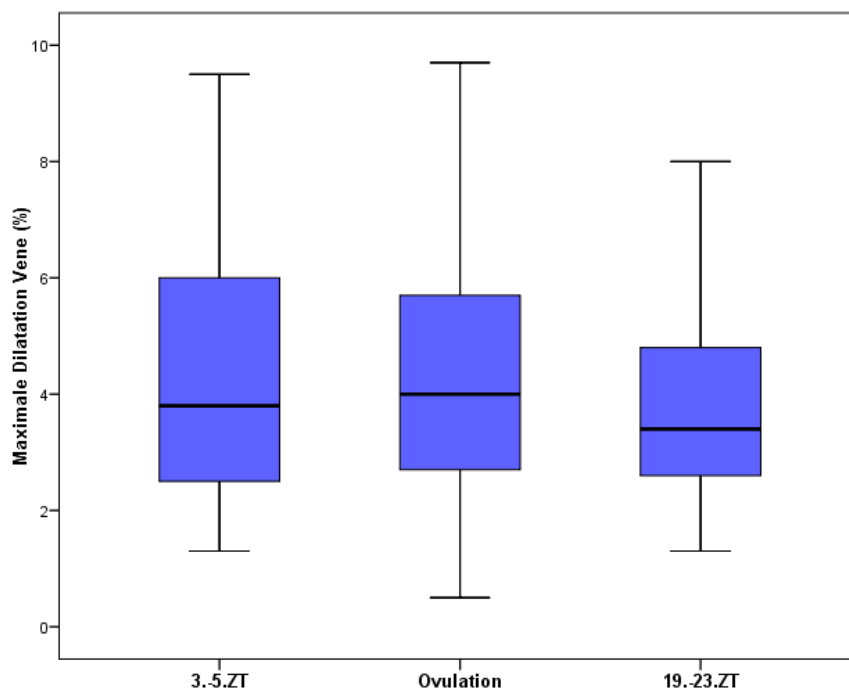


Abbildung 15: Box Plot zur maximalen Dilatation der Venen an den drei Messzeitpunkten

Die unten stehende Tabelle 7 gibt noch einmal zusammenfassend Auskunft über die Reaktion der arteriellen und venösen Gefäße an den drei Messzeitpunkten.

	3.-5. Zyklustag	Ovulation	19.-23. Zyklustag	p-Wert
Arterielle Kontraktion				
Max in %	2,8	2,7	3,5	0,984^a
Min in %	0	0	0,1	0,022^b
MW in %	1,03	0,96	1,35	0,172^c
Standardabweichung	0,82	0,75	0,95	
Arterielle Dilatation				
Max in %	8,4	6,1	5,9	0,139^d
Min in %	0,2	0,3	0,2	0,128^e
MW in %	3,52	2,94	2,47	0,008^f
Standardabweichung	2,14	1,71	1,68	
Venöse Dilatation				
Max in %	9,5	9,7	8,0	0,315^g
Min in %	1,3	0,5	1,3	0,126^h
MW in %	4,28	4,52	3,81	0,327^k
Standardabweichung	2,12	2,38	1,70	

Tabelle 7: Übersicht der Gefäßreaktion auf Flickerlicht in Abhängigkeit von den drei Messzeitpunkten

- ^a Maximale Kontraktion Arterie 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
- ^b Maximale Kontraktion Arterie Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
- ^c Maximale Kontraktion Arterie 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag
- ^d Maximale Dilatation Arterie 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
- ^e Maximale Dilatation Arterie Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
- ^f Maximale Dilatation Arterie 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag
- ^g Maximale Dilatation Vene 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
- ^h Maximale Dilatation Vene Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
- ^k Maximale Dilatation Vene 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag

6.8 Die Gefäßreaktion im Vergleich zum Ruhediameter

Vergleicht man die Gefäßreaktionen hinsichtlich der Ruhediameter an den drei Messzeitpunkten, sind die schon beschriebenen Veränderungen ebenso nachweisbar. Die maximale Dilatation der Arterie nimmt prozentual zum Ruhediameter zwischen dem 3.-5. Zyklustag und dem 19.-23. Zyklustag ab ($p=0,006$). Zusätzlich wird eine Abnahme der maximalen Dilatation der Arterie zwischen dem 3.-5. Zyklustag und der Messung zur Ovulation nachgewiesen ($p=0,048$).

Die maximale Kontraktion der Arterie ändert sich zwischen der späten Follikelphase und der Lutealphase mit einer vermehrten Kontraktilität ($p=0,026$).

Die venöse Reaktion ändert sich nicht.

Abbildung 16 (s.u.) und Tabelle 8 und 9 (Seite 46 und 47) stellen diese Ergebnisse zusammenfassend dar.

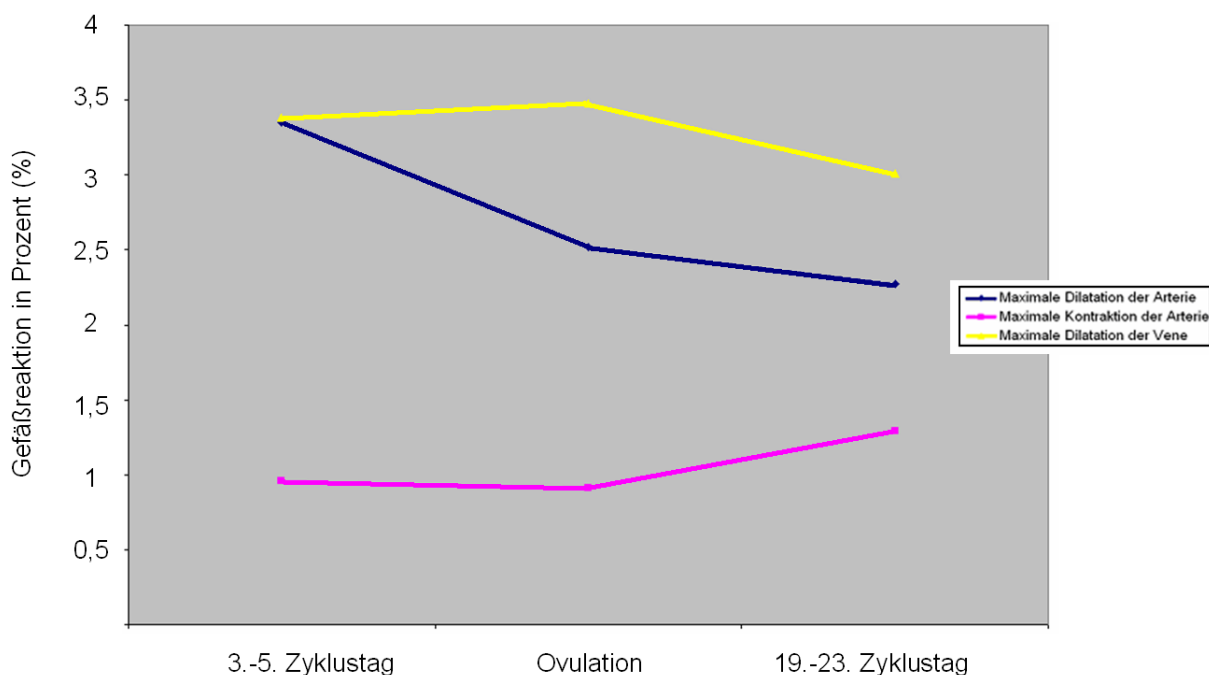


Abbildung 16: Graphische Darstellung der prozentualen Änderung der Gefäßreaktion im Vergleich zum Ruhediameter an den drei Messzeitpunkten

Ruhediameter Arterie 3.-5. Zyklustag (108,55 ± 17,65µm)		Gefäßveränderung (Mittelwerte) in Prozent (%)	Änderung in Prozent (%) vom Ausgangswert	p-Wert
	Maximale Dilatation	3,52 ± 2,14	3,35 ± 2,05	0,048*^o
	Maximale Kontraktion	1,03 ± 0,82	0,96 ± 0,81	0,942^{ab}
Ruhediameter Arterie Ovulation (110,69 ± 20,0µm)				
	Maximale Dilatation	2,94 ± 1,71	2,52 ± 1,44	0,322^{ox}
	Maximale Kontraktion	0,96 ± 0,75	0,91 ± 0,71	0,026^{bc}
Ruhediameter Arterie 19.-23. Zyklustag (110,43 ± 19,3µm)				
	Maximale Dilatation	2,47 ± 1,68	2,27 ± 1,54	0,006*^x
	Maximale Kontraktion	1,35 ± 0,95	1,29 ± 0,97	0,189^{ac}

Tabelle 8: Darstellung der prozentualen Gefäßveränderung der arteriellen Reaktion auf Flickerlicht im Laufe eines weiblichen Zyklus im Vergleich zum Ruhediameter

- *^o Maximale Dilatation Arterie 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
- ^{ab} Maximale Kontraktion Arterie 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
- ^{ox} Maximale Dilatation Arterie Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
- ^{bc} Maximale Kontraktion Arterie Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
- *^x Maximale Dilatation Arterie 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag
- ^{ac} Maximale Kontraktion Arterie 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag

Ruhediameter Vene in μm		Gefäßveränderung (Mittelwerte) in Prozent (%)	Änderung in Prozent (%) vom Ausgangswert	p-Wert
3.-5. Zyklustag (133,21 \pm 29,34)		4,28 \pm 2,12	3,38 \pm 1,95	0,706^{de}
Ovulation (131,64 \pm 28,67)		4,52 \pm 2,38	3,48 \pm 1,94	0,148^{ef}
19.-23. Zylustag (134,66 \pm 28,51)		3,8 \pm 1,7	3,01 \pm 1,75	0,325^{df}

Tabelle 9: Darstellung der prozentualen Gefäßveränderung (maximale Dilatation) der venösen Reaktion auf Flickerlicht im Laufe eines weiblichen Zyklus im Vergleich zum Ruhediameter

- ^{de} Maximale Dilatation Vene 3.-5. Zyklustag vs. Ovulation
^{ef} Maximale Dilatation Vene Ovulation vs. 19.-23. Zyklustag
^{df} Maximale Dilatation Vene 3.-5. Zyklustag vs. 19.-23. Zyklustag

7 Diskussion

Während der Messungen durchliefen alle Probandinnen einen physiologischen Menstruationszyklus, was durch eine profunde gynäkologische Anamnese, der Bestimmung der wichtigsten Hormone (LH, FSH, Progesteron und Östrogen) und mit einer vaginalsonographischen Kontrolle der Follikelreifung zum Ovulationszeitpunkt abgesichert wurde. Zu berücksichtigen waren dabei die hohen inter- und intraindividuellen Unterschiede der Konzentrationen der verschiedenen Hormone. Da die Untersuchungen nicht unter stationären Bedingungen stattfanden, konnten keine engmaschigeren Messungen, zum Beispiel im 12-Stunden-Rhythmus, durchgeführt werden.

Da einige Autoren beschreiben, dass eine Änderung der metabolischen und physikalischen Einflüsse, wie sie bei der Hypertonie (Delles et al. 2004, Ikram et al. 2004), dem Diabetes (Mandecka et al. 2007) oder durch die Einnahme von Medikamenten, wie beispielsweise Dopamin (Huemer et al. 2003), vorkommen, die Gefäßbeschaffenheit und somit die Gefäßreaktion beeinflussen, bildete eine unauffällige internistische Anamnese eine weitere Voraussetzung. Besonders die familiäre Hypercholesterinämie und der Nikotinabusus mussten aufgrund der damit nachgewiesenen verminderten Dilatation der brachialen und femoralen Arterien in der FMD-Messung mit einer ausführlichen Erhebung der Lebensumstände ausgeschlossen werden (Celermajer et al. 1992).

Der in dieser Arbeit vor, während und nach den Messungen gemessene Blutdruck änderte sich während der Messungen und zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten nicht, so dass dieser keinen Einfluss auf die Messungen der retinalen Gefäße gehabt haben sollte.

Die gemessenen Konzentrationen der Hormone (FSH, LH, Progesteron, Östrogen) der Probandinnen und die Follikelreifung sowie die Größe des sprungreifen Follikels korrelieren gut mit denen eines physiologischen Zyklusgeschehens und mit den Angaben aus Literaturdaten (Schindler et al. 1985).

Der RVA kann mit seiner in dieser Arbeit gewählten 6-Minuten-Aufzeichnung und kontinuierlichen Aufzeichnung eine hohe intraindividuelle Reproduzierbarkeit einer Messwertfolge (Polak et al. 2000) leisten. Die Reproduzierbarkeit der venösen Messungen ist denen der arteriellen am gesunden Probanden überlegen.

Die Qualität der Messungen hängt von einer sauberen Pupillenlage, regelmäßigem Lidschlag und der Fixationsqualität ab, wobei die Fixationsqualität sehr probandenabhängig ist.

Indem die Durchführung ausschließlich durch einen Untersucher erfolgte und unter Verwendung der gespeicherten Photos des Messortes der Voruntersuchung, konnten Fehler bezüglich der Wahl des Messortes minimiert werden.

Die Einstellung von Gerät und Auge wird bei unsachgemäßer Bedienung als grobe Fehlergröße in der Gebrauchsanweisung (1997) beschrieben. Da es sich bei allen Probandinnen um junge, motivierte Menschen handelte und alle Hinweise der Gebrauchsanweisung eingehalten werden konnten, kann im vorliegenden Fall von sicher reproduzierbaren Werten ausgegangen werden.

Flickerlicht bewirkt an den retinalen Gefäßen eine Dilatation (Formaz 1997; Polak et al. 2002, Dorner et al. 2003). Eine Schädigung der Gefäße, ohne bisheriges makroskopisches Korrelat, wie es beispielsweise bei Diabetikern im Frühstadium der Erkrankung der Fall sein könnte, geht mit einer reduzierten Flickerreaktion einher (Mandecka 2009).

Diese Reaktion ist wie in der Einleitung beschrieben NO-vermittelt (Formaz et al. 1997, Polak et al. 2002, Dorner et al. 2003).

Einflüsse auf diese Reaktion, verursacht durch die zyklusabhängigen Schwankungen der Hormonkonzentrationen von Östrogen und Progesteron im Blut der Frau innerhalb eines Monats, sind bisher nicht untersucht worden.

Die Untersuchungen von Chen et al. (1999) zeigten, dass die endotheliale NO-Synthetase (eNOS) an Pulmonalarterien von Lämmern, durch den Östrogen-Rezeptor α vermittelt, durch Östrogen innerhalb von Minuten aktiviert werden kann. Die NO-vermittelte Dilatation der retinalen Gefäße auf Flickerlicht ist schon von Dorner et al. (2003) beschrieben worden. Duckles et al. (2010) beschrieben zusammenfassend in einem Übersichtsartikel zur hormonellen Modulation der endothelialen NO-Produktion, dass die eNOS durch Östrogen hochreguliert wird und durch Progesteron scheinbar unterdrückt wird. So wird durch Progesteron die Bioverfügbarkeit der eNOS und somit auch des NO verringert.

In Anbetracht dieser Zusammenhänge wäre mit einer Änderung der Gefäßreaktion auf Flickerlicht im Laufe eines Menstruationszyklus, eben durch die Änderung der Östrogenkonzentration im Blut, zu rechnen.

Nach Auswertung der Daten konnte kein direkter Zusammenhang zwischen der Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht und der Änderung der Östrogenkonzentration im Blut gefunden werden. Trotzdem nimmt die Dilatation der Arterien im Laufe eines Zyklus ab. Die Kontraktion der Arterien nimmt zwischen der Ovulation und der Lutealphase zu.

An den retinalen Gefäßen gibt es bisher keine Untersuchung an Menschen oder an Tieren zur Existenz von Östrogen-Rezeptor α und bezüglich der Hormonrezeptorverteilung. Ein Vergleich von den Pulmonalarterien von Lämmern mit humanen Netzhautgefäßen ist aufgrund zu großer anatomischer Unterschiede möglicherweise nicht möglich (siehe auch Chen et al. 1999).

Register et Adams wiesen in einer Arbeit von 1998 an koronaren Arterien und kultivierten aortalen glatten Muskelzellen das Vorhandensein von Östrogenrezeptor α und β nach.

Christian et al. (2006) bestätigten die Arbeit von Register et Adams, stellten allerdings eine erhöhte Expression von ER β gegenüber ER α für koronare Arterien beim Menschen fest. Es liegen jedoch noch keine Untersuchungen zum Einfluss der ER β -Expression auf die eNOS vor.

Gavin et al. (2009) haben eindrücklich in einer kleinen Studie zwischen 16 prämenopausalen (18 bis 33 Jahre) und 17 postmenopausalen Frauen (48 bis 63 Jahre) gezeigt, dass die zyklusabhängige (östrogenabhängige) deutlich erhöhte Expression von ER α in der prämenopausalen Probandengruppe stark mit der Dilatation der Armarterie durch NO-getriggerte Reaktion korreliert. Dies stützt die Ergebnisse einer auch zyklusabhängigen Änderung der Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht.

Auch die Autoregulation der retinalen Gefäße ist NO-getriggert (Lasta et al. 2012). Durch eine erhöhte oder verminderte Konzentration von Östrogen und Progesteron oder Veränderungen der Konzentrationen im Blut beider Hormone zueinander könnte die Autoregulation Veränderungen unterliegen. Eine Studie weist darauf hin, dass die Autoregulation der retinalen Gefäße (Venen und Arterien) beim gesunden Probanden eine größere Rolle spielt als vorerst angenommen (Dumskyj et al. 1996). Ältere

Experimente von Kontos et al. (1978) an zerebralen Gefäßen von Katzen ähnlichen Durchmessers (117-174µm) wie die in dieser Studie vermessenen, zeigten erst ab einem mittleren Blutdruck von über 190mmHg eine Dilatation im Sinne einer autoregulatorischen Anpassung. Entgegen der autoregulatorisch viel früher (ab 130mmHg mittlerer arterieller Blutdruck) ansprechenden zerebralen Gefäße größeren Kalibers, scheint das Gefäßbett dahinter erst auf deutlich höhere Drücke anzusprechen.

Die von Dumskyj beschriebenen allgemeinen intraindividuellen Veränderungen der retinalen Durchblutung in Bezug auf die Autoregulation der Gefäße wurden in dieser Arbeit nicht speziell betrachtet. Auch wurden nur Informationen über den Gefäßdurchmesser und dessen Reaktion auf Flickerlicht aufgenommen, welcher prozentual zur Baseline, das heißt zum Ausgangswert, bestimmt wurde. Eine Aussage über die tatsächliche Durchblutung der untersuchten Gefäße kann damit hier nicht getroffen werden.

Die Ruhediameter sind im Laufe eines Zyklus unverändert. Das stimmt mit den Arbeiten von Hashimoto et al. (1995) und Adkisson et al. (2010) an FMD-Messungen der A. brachialis während des Zyklus und zyklusfokussierten sonographischen Kontrollen der A. cerebri dextra von Diomedi et al. (2001) überein.

Die Untersuchungen dieser Studie an einer Gruppe von 25 Probandinnen zeigen, dass es Änderungen der retinalen Reaktion auf Flickerlicht im Laufe eines weiblichen Zyklus gibt. Die maximale Dilatation nimmt zwischen der frühen Follikelphase und der Lutealphase ($p=0,008$) und auch zwischen der frühen Follikelphase und der Ovulation ($p=0,048$), zieht man den Ruhediameter bei letzterem als zusätzlichen Vergleich heran, ab.

Die in dieser Studie demonstrierte Zunahme der maximalen Kontraktion der Arterien zwischen der Ovulation und der Lutealphase ($p=0,022$) stützt die Ergebnisse von Viana et al. (2011). Diese Arbeitsgruppe wies an der A. centralis retinae einen im Zyklus sich ändernden vasodilatatorischen Effekt des Östrogens nach, welcher durch Progesteron in der Lutealphase antagonisiert zu werden scheint.

Der antagonisierende Effekt des Progesterons wurde von weiteren Autoren schon früher beschrieben. Miller et Vanhoutte (1991) zeigten ihn an Koronararterien von Kaninchen, Sarrel et al. (1995) zeigten ihn für den Gefäßwiderstand zerebraler Arterien, Cicinelli et al. (1996) für die Beeinflussung der NO-Produktion oder NO-Freigabe, English et al. (1998) in zyklusabhängigen FMD-Messungen der A. brachialis und Miner et al. für die FDM-Messungen an mit Progesteron und Östrogen substituierten gesunden jungen Frauen.

Es gibt Hinweise, dass auch andere Hormone die Effekte des Östrogens antagonisieren. Für das Testosteron ist es von Toker et al. (2003) an der A. ophthalmica und den Aa. centrales retinae gezeigt worden.

Da die maximale Dilatation der Arterien in der Lutealphase, das heißt mit Zunahme der Progesteronkonzentration im Blut, abnimmt und die maximale Kontraktion der Arterien zwischen der Ovulation und den Messungen am 19.-23. Zyklustag zunimmt, sollte der Zyklustag bei Untersuchungen mit dem RVA bei prämenstruellen Frauen beachtet werden.

Das Progesteron scheint eine Vasokonstriktion an den Gefäßen des Augenhintergrundes zu bedingen, welche nicht vollständig von der vasodilatatorischen Wirkung des Flickerlichts aufgehoben zu werden scheint.

Nguyen et al. bringen 2008 in einem Kommentar auf die Arbeit von Mandecka et al. von 2007 die Idee eines verminderten „vasodilatatorischen Reservoirs“ (ebd.) bei Diabetikern ein und auch Garhöfer et al. (2005) diskutieren die Möglichkeit einer „vasodilatatorischen Reserve“. Dies aufgreifend, stellt sich die Frage, ob in dieser Arbeit anhand der Ergebnisse auf eine verminderte Gefäßdilatation geschlossen werden kann, das heißt eine verminderte NO-Freisetzung vorliegt.

Vielleicht „konkurriert“ das NO mit seiner nur sehr kurzen Halbwertszeit, welches wie das Progesteron ungehindert durch die Membranwand der Zelle diffundieren kann, mit diesem, dessen Wirkung erst nach Stunden durch eine Veränderung der Genexpression eintritt (Stryer 1996).

Es wäre auch möglich, dass sich unter dem Einfluss des Progesterons das Zytoplasma, in dem mit Hilfe der NO-Synthetase die Produktion des NO erfolgt, so verändert, dass weniger NO freigesetzt werden kann. Im Ergebnis ist unter höheren Hormonkonzentrationen von Progesteron im Blut, wie sie am Ende des weiblichen Zyklus bei einer jungen prämenopausalen Frau herrschen, die Dilatation der arteriellen Gefäße minimiert. Dafür würde sprechen, dass die Ruhediameter im Zyklus unverändert bleiben, aber die Reaktion auf einen Reiz, wie dem hier verwendeten Flickerlicht, Änderungen aufweist.

Falls der Progesteroneinfluss zu einer verminderten Dilatation führt, wäre zu eruieren, ob Progesteron direkt eine das Endothel beeinträchtigende Wirkung hat. In bisher veröffentlichten Arbeiten (am RVA: Nagel et al. 2004, Dawczynski et al. 2004, Mandecka et al. 2009, Garhöfer et al. 2011 und für die FMD-Messung: Celermajer et al. 1992) wird davon ausgegangen, dass eine Verminderung der Dilatation mit einer herabgesetzten NO-Freigabe einhergeht. Dies wiederum wird von den Autoren zumindest als eine Vorschädigung des betroffenen Gefäßes beschrieben.

Um diese Hypothese zu stützen, wäre beispielsweise eine Studie erforderlich, die Frauen mit einem physiologischen Progesterongehalt im Blut Frauen mit einer Progesteronsubstitution gegenüberstellt.

Progesteron und die synthetischen Gestagene haben eine direkte vasokonstriktorische Wirkung auf die Arterienwand. Dies kann sich bei vorhandenen Gefäßläsionen und bei Östrogenmangel in ischämischen Erkrankungen manifestieren (Dietrich 2001).

Die Vermutung ist nahe liegend, dass dieser oben beschriebene Aspekt einen großen Einfluss auf die Gefäße während der Prämenopause hat und zu der noch nicht vollständig gelösten Frage beitragen kann, warum beispielsweise die mikrovaskulären Prozesse in Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Mann und Frau eine sehr unterschiedliche Prognose bezüglich Risiken und Wirkungen haben (siehe Hashimoto et al. 1995, Wong et al. 2002, Wexler et al. 2005).

Für Messungen mittels Flow-mediated-dilatation (FMD-Messung) an der A. brachialis, welche auch NO-vermittelt ist, wurde nachgewiesen, dass der weibliche Zyklus, insbesondere das Östrogen, einen Einfluss auf die Gefäßdilatation hat (Hashimoto 1995).

Einige Untersuchungen der FMD-Messungen (Seeliger 2011) scheinen mit denen der RVA-Messungen (persönliche Mitteilung Prof. Schleußner) zu korrelieren. Dumskyj et al. (1996) stellen in einem Teilversuch einer Studie eine Zyklusabhängigkeit der FMD-Messungen fest. Auch aufbauend auf dieser Idee wurde in dieser Arbeit speziell die zyklusabhängige Reaktion retinaler Gefäße beleuchtet.

Williams et al. (2001) beschreiben für die FMD-Messungen eine mensesangepasste Reaktion. Sie zeigen in ihren Untersuchungen einen signifikanten Anstieg der reaktiven Dilatation von der frühen Follikelphase zur späten Follikelphase, einen starken Abfall hin zur frühen Lutealphase und wiederum einem Anstieg zur späten Lutealphase, bei unverändertem Ruhediameter an den drei Messzeitpunkten. Somit ist wie in dieser Studie auch bei Williams et al. nicht nur eine Zyklusabhängigkeit, sondern auch eine Abnahme der dilatativen Reaktion in der Lutealphase beschrieben. Wobei die durch Williams et al. (2001) erstellte These, dass Progesteron keinen antagonistischen Effekt auf die Gefäßreaktion hat, kritisch zu bewerten ist. Nach den vorherigen Ausführungen kann diese Aussage nicht bestätigt werden.

In bisher veröffentlichten Studien gibt es keine detaillierten Vergleiche zur Reaktion der retinalen Gefäße bei Männern und Frauen. Jonas et al. (1989) beschreiben eine Übereinstimmung der retinalen Gefäßdurchmesser an 66 untersuchten Männern und 107 untersuchten Frauen.

Wie schon zuvor erwähnt, zeigen die FMD- und LDV-Messungen von Dumskyj et al. (1996) allerdings eine Änderung der Dilatation innerhalb eines Zyklus. Wenn man die bereits genannten Untersuchungen von Chen et al. (1999), die den Einfluss des Östrogens auf die endotheliale NO-Synthetase untersucht haben, berücksichtigt, wird

durch eine Östrogenkonzentrationsschwankung im Blut auch die NO-vermittelte Dilatation der retinalen Gefäße als Reaktion auf Flickerlicht beeinflusst.

Auch wenn in großen Studien junge Probandinnen einbezogen wurden, können sich die Ergebnisse, bei nur minimalen Schwankungen, durch die Menge der Daten und die zufällig (und nicht erfassten) erfolgten Messzeitpunkte innerhalb eines Zyklus, ausgleichen. In vorher veröffentlichten Studien wurden Patienten bei RVA- oder FMD-Messungen selten gemismatcht. In der Studie von Accini (2001) wurden die Patienten nach dem Alter aufgeteilt. Allerdings wurden auch hier die Geschlechter gemischt ausgewertet, so dass ein Vergleich mit dieser Arbeit nicht möglich ist.

Bis zur Entwicklung des RVA und somit der dynamischen Messung der Reaktion retinaler Gefäße auf verschiedene Einflüsse in Echtzeit konnten in vielen älteren Studien nur bestehende, bereits eingetretene, makroskopisch sichtbare Pathologien untersucht werden, wie die zahlreichen Arbeiten, welche Photographien des Augenhintergrundes als Grundlage haben, belegen. Dort sind weitestgehend Probanden höheren Alters eingeschlossen worden (Jonas et al. 1989, Hubbard et al. 1999, Leung et al. 2004).

Auch die großen Studien zu Veränderungen der Gefäße am Augenhintergrund, wie zum Beispiel „The Rotterdam Scan Study“ von Ikram et al. (2006) untersuchen ausschließlich ein älteres Probandengut, im oben genannten Beispiel Personen zwischen 60 und 90 Jahren.

Aktuell liegen noch keine Arbeiten zur geschlechtsspezifischen Untersuchung der Einflüsse auf die retinalen Gefäße vor. Auf eine identische Reaktion der Gefäße von Mann und Frau auf Flickerlicht kann nach dieser Studie nicht mehr geschlossen werden.

Mit der Aussage einer identischen Reaktion bei Mann und Frau sollte kritisch umgegangen werden und bei Frauen vor der Menopause sollte auf den Zeitpunkt der Messung im Menstruationszyklus geachtet werden.

Dass nicht nur periphere, sondern auch zerebrale Gefäße von Östrogen beeinflusst sind, beweisen Diomedi et al. (2001) mit ihren schon erwähnten Untersuchungen an der A. cerebri media. Diese Arbeitsgruppe stellt sogar die Hypothese auf, dass das

zerebrovaskuläre System prämenopausaler Frauen hinsichtlich unerwünschter Ereignisse die günstigeren Anpassungsmöglichkeiten hat.

Eine Limitation dieser Arbeit ist der gegenüber in einigen anderen Arbeiten aufgenommene, hier aber nicht untersuchte intraokuläre Augendruck und die fehlende Bestimmung des Cholesterins im Blut. Da es sich in dieser Arbeit um ein sehr junges Probandenkollektiv handelt und die Anamnesen bei allen Probandinnen absolut unauffällig waren, ist am ehesten von unauffälligen Cholesterinwerten auszugehen. Garhöfer et al. beschreibt (2005) in einer Arbeit an 15 gesunden, jedoch männlichen Probanden, dass sich zumindest eine kurzzeitige Augeninnendruckerhöhung nicht auf die Reaktion der Gefäße auf die Flickerlichtstimulation auswirkt. Das Alter der Probanden wurde von Garhöfer in dieser Arbeit nicht genannt.

Demgegenüber stellt Accini (2001) in einer Studie fest, dass in einer „gesunden“ Probandengruppe bei 17,4 % ein auffälliger Cholesterinwert gemessen wurde und nach Accini (ebd.) ist die Hypercholesterinämie, wie auch der Nikotinabusus, ein erhöhter BMI, chronische Krankheiten wie der Diabetes, ein hohes Alter oder das männliche Geschlecht mit einer erhöhten Prävalenz für eine endotheliale Dysfunktion verbunden. Dann sollte trotz der anamnestisch gesunden Probandinnen nicht von einem unauffälligen Cholesterinspiegel ausgegangen werden und dieser bei zukünftigen Studien mitbestimmt werden.

Wie in der Studie von Garhofer et al. (2012), wurden auch in der vorliegenden Untersuchung Messungen an retinalen Gefäßen mit einem Durchmesser zwischen 60 und 90 µm durchgeführt. Garhöfer et al. (2010) hielt jedoch eine Messung an Gefäßen unter 90 µm aufgrund der Auflösung des RVA (Seifert und Vilser 2002) für nicht sinnvoll. In den meisten Studien sind die Ausgangswerte der Gefäße gar nicht mit aufgenommen und nur die prozentualen Veränderungen beschrieben (Formaz 1997, Polak 2010).

In dieser Arbeit wurden keine Gefäße unter 60 µm gemessen, jedoch erfolgten 9 % der Messungen an Gefäßen zwischen 60 und 90 µm.

Auch in den Empfehlungen zur Nutzung des RVA-Gerätes werden Messungen an Gefäßen kleiner einem Durchmesser von 60 µm als nicht mehr sinnvoll beschrieben. Messungen an Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 90 µm können Schwierigkeiten bereiten, werden aber nicht ausgeschlossen und ein Verwerfen der Daten wird nicht ausdrücklich empfohlen.

Geary et al. (1998) äußerte die Vermutung, dass kleine Gefäße keine Änderung, beziehungsweise bisher nicht detektierbare Änderungen zeigen und Gefäße mit einem größeren Durchmesser eine Änderung auf Östrogen zeigen.

Die Aussagen sind hier also widersprüchlich, bei folgenden Messungen müsste auf den Ausgangsdurchmesser der Gefäße geachtet werden und dieser mit in die Auswertungen einbezogen werden. Messungen an Gefäßen unter 90 µm könnten sofort ausgeschlossen werden.

Die Untersuchungen von Littleton-Kearney et al. (2000) an Kaninchen an ähnlich großen zerebralen präkapillären Gefäßen des Hypothalamus unterstützen die hier vorliegenden Ergebnisse, dass bei niedrigen Hormonkonzentrationen von Östrogen keine Veränderungen an derart kleinen zerebralen Gefäßen zu detektieren sind. In hohen Konzentrationen dagegen ist eine Relaxation der Gefäße sichtbar und Östrogen scheint ein potenter Dilatator zu sein.

Littleton-Kearny et al. stellen damit die These auf, dass die zeitlich begrenzten vasodilatatorischen Effekte von Östrogen in einem autoregulatorisch geregelten zerebrovaskulären Bett, nur eine kleine physiologische Rolle spielen.

Palmon et al. (1998) zeigen an weiblichen Kaninchen, dass das basale cGMP, was zur NO-Produktion essentiell ist, im Kleinhirn höher als bei männlichen Tieren ist. Außerdem erhöht 17β-Estradiol cGMP in für Steroide bekannten Ansatzzielen in Weichteilregionen.

Es ist zu bemerken, dass nur bei mit höheren Dosen (50mg) behandelten Tiere eine Änderung des cGMP auftritt, niedrige Dosen von 10mg führten bei den Tieren zu keiner Änderung des cGMP. Auch die Experimente von Palmon et al., welche zeigen, dass physiologische Östrogenkonzentrationen eventuell keine Änderung des cGMP zur Folge haben, stützen somit die Vermutung von Littleton-Kearny.

Lund (1964) zeigte schon 1964 an zuvor ophthalmologisch untersuchten und nach dem Tod histopathologisch aufbereiteten Fundus- und Hirngefäßen am Beispiel der Arteriosklerose, dass gut von Veränderungen am Augenhintergrund auf den Zustand von Gefäßen an anderen Körperregionen geschlossen werden kann. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass man diese Untersuchungsergebnisse bei ähnlichen Versuchen auch hinsichtlich der Gefäßreaktion übertragen kann.

In der großen prospektiven ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities)-Studie (Wong et al. 2002) wurden knapp 10.000 Personen bezüglich mikrovaskulärer Prozesse, welche durch Photographien der Retina festgestellt wurden, und deren Zusammenhang zu einer koronaren Herzerkrankung (Eintreten eines Ereignisses) hin untersucht. Die Ergebnisse zwischen männlichen und weiblichen Probanden waren sehr unterschiedlich. Die Veränderungen am Augenhintergrund bei Frauen korrelierten gut mit dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung (KHK), beim Mann nicht. Eine Abnahme der retinalen Gefäßdurchmesser wurde mit einem erhöhten Risiko für eine KHK beschrieben.

Wong et al. (2002) beschreiben in ihrer Arbeit, dass von Aussagen über mikrovaskuläre Veränderungen an den retinalen Gefäßen auf die Beschaffenheit und das Risiko für koronare Gefäßerkrankungen geschlossen werden kann.

So ist es vielleicht auch möglich, dass von den retinalen Gefäßreaktionen auf Flickerlicht im Laufe eines Hormonzyklus, auf Veränderungen an Gefäßen in anderen Körperregionen, vor allem des zerebrovaskulären Bettes, Rückschlüsse gezogen werden können.

Es ist gezeigt worden, dass die retinale Gefäßreaktion auf Flickerlicht von Hormonkonzentrationsschwankungen beeinflusst wird.

Ende der 70er und in den 80er Jahren sind eine Reihe von Einflussfaktoren auf die Gefäßbeschaffenheit, unter anderen Scherkräfte (Griffith 1984), verschiedene Neurotransmitter (Burnstock 1987) und Blutbestandteile wie Thrombozyten (Houston 1986), beschrieben worden.

Vucetic et al. (2004) beschreiben in einer Versuchsreihe mit drei Probanden die Kontraktion der retinalen Gefäße auf die Aufnahme von hyperbarem Sauerstoff und deren eventuellen Einfluss auf die Autoregulation.

Unter diesen Faktoren könnte eines durch Östrogen und Progesteron so beeinflusst werden, dass dies auch einen wirksamen Einfluss auf die Reaktion retinaler Gefäße auf Flickerlicht hat oder die endotheliale Funktion verändert wird.

Folglich handelt es sich bei der Dilatation und Kontraktion von retinalen Gefäßen um einen komplexen Vorgang. So bleibt neben oben Erwähntem ebenso offen, ob und inwieweit das verwendete Mydriatikum einen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hat.

Interessant wäre eine Untersuchung an einer ähnlichen Probandengruppe, bei der aber die folgenden Rahmenbedingungen übereinstimmen: nicht schwanger, normaler Zyklus und unauffällige okuläre Anamnese, um einzelne anamnestische Parameter wie z.B. Übergewicht und arterielle Hypertonie zu differenzieren.

Die vorgelegte Arbeit ist die bisher einzige, welche die Reaktion retinaler Gefäße auf Flickerlicht mit dem Aspekt des Einflusses weiblicher Hormone und ihrer Schwankungen innerhalb eines Monatszyklus untersucht hat.

Bisher sind hauptsächlich Studien im Hinblick auf die verschiedensten Einflüsse insbesondere Krankheiten wie dem Diabetes mellitus auf die Gefäße des Augenhintergrundes veröffentlicht worden. Die Probandengruppen waren zu großen Teilen gemischt, es bestanden große Spannweiten bezüglich des Alters und die Untersuchungen wurden nur zu einem sehr geringen Teil geschlechtsbezogen durchgeführt.

Die hier vorliegenden Ergebnisse unter Einbeziehung der Literatur zeigen, dass die Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht durch Konzentrationsschwankungen wichtiger Hormone im Blut beeinflusst wird.

Es muss von einer progesteronabhängigen, wahrscheinlich auch östrogenabhängigen Änderung der retinalen Gefäßreaktion auf Flickerlicht innerhalb eines hormonellen Zyklus ausgegangen werden.

8 Schlussfolgerungen

Die vorgelegte Studie konnte die in vielen vorhergehenden Studien beschriebene Reaktion der retinalen Gefäße auf Flickerlicht sehr gut nachvollziehen. Eine Änderung der Reaktion im Laufe eines Monats bei unauffälligem hormonellem Zyklus konnte erstmalig für die maximale Dilatation der Arterie zwischen dem 3.-5. Zyklustag und dem 19.-23. Zyklustag sowie für die maximale Kontraktion zwischen der Ovulation und dem 19.-23. Zyklustag gezeigt werden.

Es liegen bisher keine vergleichbaren Studien zum Einfluss des weiblichen Hormonzyklus auf die Reaktion retinaler Gefäße auf Flickerlicht vor.

Da die retinale Autoregulation einen größeren Einfluss auf die Gefäßreaktion auf Flickerlicht zu haben scheint, könnten die Hormonkonzentrationsschwankungen zu gering gewesen sein, um eine Veränderung an allen gemessenen Gefäßreaktionen zu detektieren.

Um die Limitationen der Studie zu überwinden wäre neben einer Erhöhung der Probandenzahl auch die Durchführung der Messung an Frauen mit deutlich höheren Hormonkonzentrationen zum Normalzyklus, wie sie zum Beispiel während einer Schwangerschaft oder einer Hormontherapie im Rahmen einer Vorbereitung zur In-vitro-Fertilisation vorkommen, möglich.

Die Ergebnisse zeigen, dass es erforderlich ist, die Zyklusphase in die Betrachtungen einer Messung der retinalen Gefäßreaktion an prämenopausalen Frauen mit einzubeziehen.

Um diese Methode standardisiert anzuwenden und eine vergleichende Bewertung zwischen Studien liefern zu können, sollten in der ophthalmologischen Forschung und Praxis bei prämenopausalen Frauen die Messungen jeweils zum gleichen Zeitpunkt im Zyklus durchgeführt werden, zum Beispiel in der frühen Follikelphase.

9 Literatur- und Quellenverzeichnis

Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. *Endothelium* 2001; 8(2):157-166

Adkisson EJ, Casey DP, Beck DT, Gurovich AN, Martin JS, Braith RW. Central, peripheral and resistance arterial reactivity: fluctuates during the phases of the menstrual cycle. *Experimental Biology and Medicine* 2010; 235:111-118

Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H, Kozaki K, Inoue S, Ishikawa M, Eto M, Toba K, Orimo H. Estrogen inhibits cuff-induced intimal thickening of rat femoral artery: effects on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1997; 130:1-10

Alverdes, Kurt: Grundlagen der Anatomie. VEB Georg Thieme Verlag. Leipzig 1956

Amant C, Holm P, Xu S et al. Estrogen receptor-mediated, nitric oxide-dependent modulation of the immunologic barrier function of the endothelium: regulation of Fas ligand by estradiol. *Circulation* 2001; 104:2576-2581

Batra S, Iosif C, Al-Hijji J, Larsson I. Important differences in nitric oxide synthase activity and predominant isoform in reproductive tissue from human and rat. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1:1-11

Beschreibung eines Augenspiegels zur Untersuchung der Netzhaut im lebenden Auge. Unveränderter Nachdruck der Ausgabe J.A. Barth Leipzig 1910, Leipzig 1968

Bednarek-Tupikowska G, Tworowska-Bardzinska U, Tupikowski K. Effects of estrogen and estrogen-progesteron on serum nitric oxide metabolite concentrations in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31(10):877-881

Bednarek-Tupikowka G, Tupikowski K, Bidzinska B, Bohdanowicz- Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosowska B, Milewicz A. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(2):57-63

Belfort MA, Saade GR, Snabes M, Dunn R, Moise KJ, Cruz A, Young R. Hormonal status affects the reactivity of the cerebral status. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1273-1278

Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Bräuer-Burchardt C, Vilser W, Strobel J. Online measurement of retinal artery branches in type II diabetic patients. Initial clinical trials before and after laser coagulation. *Ophthalmologe* 1997; 94(10):724-727

Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Arch Ophthalmol* 1999; 237:296-300

Bracamonte MP, Jayachandran M, Rud KS, Miler VM. Acute effects of 17 β -estradiol on femoral veins from adult gonadally intact and ovariectomized female pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:2389-2396

Brackley KJ, Ramsay MM, Broughton Pipkin F, Rubin PC. The effect of the menstrual cycle on human cerebral blood flow: studies using doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:52-57

Bourne T, Hillard TC, Whitehead MI, Crook D, Campbell S. Oestrogens, arterial status, and postmenopausal women. *Lancet* 1990; 335:1470-1471

Bowles DK, Maddali KK, Ganjam VK, Rubin LJ, Tharp DL, Turk JR, Heaps CL. Endogenous testosterone increase L-type Ca²⁺ channel expression in porcine coronary smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:H 2091-2098

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111-1115

Chapman N, Dell'Omo G, Sartini MS, Witt N, Hughes A, Thom S, Pedrinelli R. Peripheral vascular disease is associated with abnormal arteriolar diameter relationships at bifurcations in the human retina. *Clinical Science* 2002; 103:111-116

Chen HC, Patel V, Wiek J, Rassam SM, Kohner EM. Vessel diameter changes during the cardiac cycle. *Eye (Lond.)* 1994; 8:97-103

Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z et al. Estrogen receptor α mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. J. Clin. Invest. 1999; 103:401-406

Chester AH, Jiang C, Borland JA, Yacoub MH, Collins P. Oestrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-endothelium-dependent mechanism. Coron Artery Dis 1995; 6(5):417-422

Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER) β , but not ER α expression, is correlated with coronary calcification an atherosclerosis in pre- and postmenopausal woman. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(7):2713-2720

Cicinelli E, Ignarro LJ, Lograno M, Galantino P, Balzano G, Schonauer LM. Circulating levels of nitric oxide in fertile women in relation to the menstrual cycle. Fertil Steril 1996; 66(6):1036-1038

Cracowski J. Female hormones an skin microvascular function. Microcirculation 2011; 18(5):356-357

Crittin M, Riva CE. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. Neurosci Lett 2004; 360(3):141-144

Dawczynski J, Mandecka A, Blum M, Müller UA, Ach T, Strobel J: Endotheliale Dysfunktion zentraler Netzhautgefäße als Prognoseparameter der diabetischen Retinopathie? Klin Monatsbl Augenheilkd 2007; 224(11):827-831

Delaey C, Van de Voorde J. Regulatory mechanism in the retinal and choridal circulation. Ophthalmic Research 2000; 32:249-256

Delles C, Michelson G, Hrazany J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder R. Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients, Stroke 2004; 35:1289-1293

Denis P, Elena PP. Retinal vascular beta-adrenergic receptors in man. Ophthalmologie 1989; 3(1):62-64

Dietrich, K. (Hrsg.), Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe: Endokrinologie und Reproduktionsmedizin I. Urban und Fischer Verlag 4. Auflage, 2001

Diomedi M, Cupini LM, Rizzato B, Ferrante F, Giacomini P, Silvestrini M. Influence of physiologic oscillation of estrogens on cerebral hemodynamics. *Journal of Neurological Sciences* 2001; 185:49-53

Dorner GT, Garhofer G, Kiss B, Polska E, Polak K, Riva CE, Schmetterer L. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285:H631-H636

Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugers Arch* 2010; 459(&):841-851

Dumskyj MJ, Eriksen JE, Doré CJ, Kohner E. Autoregulation in the human retinal circulation: Assessment using isometric exercise, laser doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvascular Research* 1996; 51:378-392

English JAL, Jacobs LO, Green G, Andrews TC. Effect of the menstrual cycle on endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in normal young women. *American Journal of Cardiology* 1998; 82: 256-258

Erb, Carl: Bedeutung der arteriellen Hypertonie für Augenkrankheiten. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:2486-2490

Exacoustòs C, Lello S, Caporale E, Minghetti MC, Angelozzi D, Arduini D, Romanini C. Monitoring of hormone replacement therapy in postmenopausal women by transvaginal sonography and color flow doppler: study in different phases of sequential therapy. *Fertil Steril* 1999; 71(3):536-543

Formaz F, Riva CE, Geiser M. Diffuse luminance flicker increases retinal vessel diameter in humans. *Curr Eye Res* 1997; 16(12):1252-1257

Formaz F, Riva CE, Geiser MH, Petrig BL. Flicker stimulation induces retinal vasodilation in man. *Klin Monbl Augenheilkd* 1998; 212(5):326-329

Förstermann U, Münzel T: Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Circulation*. 2006; 113:1708-1714

Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *The FASEB Journal* 1989; 3:2007-2018

Garhofer et. al. Use of the retinal vessel analyzer in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmologica* 2010; 88:717-722

Garhofer G, Werkmeister R, Dragostinoff N, Schmetterer L. Retinal blood flow in healthy young subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(2):698-703

Garhöfer G, Resch H, Sacu S, Weigert G, Schmidl D, Lasta M, Schmetterer L. Effect of smoking on flicker induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Microvascular Research* 2011; 82: 351-355

Garhöfer G, Resch H, Weigert G, Lung S, Simader C, Schmetterer L. Short-term increase of intraocular pressure does not alter the response of retinal and optic nerve head blood flow to flicker stimulation. *IOVS* 2005; 46(5):1721-1725

Garhöfer G, Zawinka C, Resch H, Kothy P, Schmetterer L, Dorner GT. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 2004; 88:887-891

Gavin KM, Seals DR, Silver AE et al. Vascular endothelial estrogen receptor α is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3513-3520

Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Estrogen reduces myogenic tone through a nitric oxide-dependent mechanism in rat cerebral arteries. *Am J Physiol* 1998; 275:292-300

Geary GG, Krause DN, Duckles SP. Gonadal hormones affect diameter of male rat cerebral arteries through endothelium-dependent mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:610-618

Gerhard, Dietrich; Stöcker, Friedrich W. (Hrsg.): *Biologie*. VEB F.A. Brockhaus Verlag Leipzig 1986

Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancina G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1925-1929

Gonzales, RJ, Kanagy NL. Endothelium-independent relaxation of vascular smooth muscle by 17β -Estradiol. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1999; 4(4):227-234

Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Human Reproduction* 1988; 3(6):721-726

Grehn, Franz: Augenheilkunde. 29. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006

Haberman S, Capildeo R, Rose FC. Sex differences in the incidence of cerebrovascular disease. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1981; 35:45-50

Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Nitric oxide and endothelium- 1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33(7):2340-2343

Hall JK, Andrews AP, Walker R, Piltz-Seymour JR. Association of retinal vessel caliber and visual field defects in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001; 132 (6):855-859

Hammer M, Vilser W, Riemer T, Mandecka A, Schweitzer D, Kühn U, Dawczynski J, Liemt F, Strobel J. Diabetic patients with retinopathy show increased retinal venous oxygen saturation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:1025-1030

Hanke H, Hanke S, Bruck B, Brehme U, Gugel N, Finking G, Mück AO, Schmahl FW, Hombach V, Haasis R. Inhibition of the protective effect of estrogen by progesterone in experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 121:129-138

Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92:3431-3435

Hayashi K, Miyachi M, Seno N, Takahashi K, Yamazaki K, Sugawara J, Yokoi T, Onodera S, Mesaki N. Variations in carotid arterial compliance during the menstrual cycle in young women. *Exp Physiol* 2006; 91(2):465-472

Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits. Implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11259-11263

Hayashi T, Yamada K, Esaki T, Kuzuya M, Satake S, Ishikawa T, Hidaka H, Iguchi A. Estrogen increases endothelial nitric oxide by a receptor-mediated system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1995; 214(3):847-855

Henry E, Mewby DE, Webb DJ, O'Brien C: Peripheral endothelial dysfunction in normal pressure glaucoma, *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 1999; 40 (8): 1710- 1714

Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 1995; 360:291-293

Horwitz KB, Horwitz LD. Canine vascular tissues are targets for androgens, estrogens, progestins and glucocorticoids. *J Clin Invest* 1982; 69:750-758

Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Jianwen Cai. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 1999; 106:2269-2280

Huemer KH, Garhöfer G, Zawinka C, Golestani E, Litschauer B, Schmetterer L, Dorner GT: Effects of dopamine on human retinal vessel diameter and its modulation during flicker stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:358-363

Ignarro LJ, Kadowitz PJ. The Pharmacological and Physiological Role of Cyclic GMP in Vascular Smooth Muscle Relaxation. *Ann Rev Toxicol* 1985; 25:171- 191

Ignarro LJ, Bua GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9269

Ikram MK, De Jong FJ, Van Dijk EJ, Prins ND, Hofmann A, Breteler MMB, De Jong PTVM: Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Brain* 2006; 129:182-188

Ikram MK, De Jong FJ, Vingerling JR, Wittemann JCM, Hofman A, Breteler MMB, De Jong PTVM. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(7):2129-2134

Jahnke, Walter: *Augenheilkunde, Grundlinien für das Studium*. Johann Ambrosius Barth. Leipzig 1967

Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GOH. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30(7):1599-1603

Josefsson A, Sigurdsson SB, Bang K, Eysteinnsson T. Dorzolamide induces vasodilatation in isolated pre-contracted bovine retinal arteries. *Experimental Eye Research* 2004; 78:215-221

Karadeniz MY, Yucel A, Kara SA, Noyan V, Altinok D, Ergin A, Bayram M, Güney S. Change in retrobulbar circulation during menstrual cycle assessed by doppler ultrasound. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2002; 28(1):33-37

Karas RH, Patterson BL, Mendelsohn ME. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation*. 1994; 89:1943-1950

Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharret AR, Shea S, Islam FA, Wong TY. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 12:2386-93

Kharitonov SA, Logan-Sinclair RB, Busset CM, Shinebourne EA. Peak exoratory nitric oxide differences in men and women: relation to the menstrual cycle. *Br Heart J* 1994; 72:243-245

Kirkland JL, Murthy L, Stancel GM. Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c-fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 1992; 130 (6):3223-3230

Klein R, Klein B, Moss SE, Wang Q: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:92-98

Kleinert H, Wallerath T, Euchenhofer C, Ihrig-Biedert I, Li H, Förstermann U. Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene. *Hypertension* 1998; 31:582-588

Klinke, Rainer (Hrsg.); Silbernagl, Stefan (Hrsg.): *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart 2003

Knudtson MD, Lee KE, Hubbard LD, Wong TY, Klein R, Klein BEK: Revises formulas for summarizing retinal vessel diameters. *Current Eye Research* 2003; 27:143-149

Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978; 234(4):371-383

Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol* 1978; 234(5):582-591

Krause DN, Duckles SP, Pelligrino DA. Influence of sex steroid hormones on cerebrovascular function. *J Appl Physiol* 2006; 101:1252-1261

Krejza J, Mariak Z, Huba M, Wolczynski S, Lewko J. Effect of endogenous estrogen on blood flow through carotid arteries. *Stroke* 2001; 32:30-36

Kublickiene K, Svedas E, Landgren BM et al. Small artery endothelial dysfunction in postmenopausal women: in vitro function, morphology, and modification by estrogen and selective estrogen receptor modulators. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6113-6122

Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2011

Lasta M, Polak K, Luksch A, Garhofer G, Schmetterer L. Effect of NO synthase inhibition on retinal vessel reaction to isometric exercise in healthy humans. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90:362-368

Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Mitchell P. Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; 31:326-330

Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Lein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens* 2004; 22(8):1543-1549

Lin AL, McGill HC, Shain SA. Hormone receptors of the baboon cardiovascular system: Biochemical characterization of aortic and myocardial cytoplasmic progesterone receptors. *Circ Res* 1982; 50:610-616

Lin AL, Gonzales R, Carey KD, Shain SA. Estradio-17 β affects estrogen receptor distribution and elevates progesterone receptor content in baboon aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1986; 6:495-504

Littleton-Kearney MT, Agnew DM, Traystman RJ, Hurn PD. Effects of estrogen on cerebral blood flow and pial microvasculature in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:1208-1214

Lund, Otto-Erich: Über den Wert retinaler Gefäßveränderungen in der Diagnostik der Arteriosklerose. S. Karger AG. Basel 1964

Maár N, Luksch A, Graebe A, Ergun E, Wimpissinger B, Tittl M, Vécsei P, Stur M, Schmetterer L: Effect of laser photocoagulation on the retinal vessel diameter in branch and macular vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 987-991

Magness RR, Phernetton TM, Zheng J. Systemic and uterine blood flow distribution during prolonged infusion of 17 β -estradiol. *Am J Physiol* 1998; 275:731-743

Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, Müller N, Kloos C, Wolf G, Vilser W, Hoyer H, Müller, UA. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30(12):3048-3052

Mandecka A, Dawczynski J, Vilser W, Blum M, Müller N, Kloos C, Wolf G, Müller UA. Abnormal retinal autoregulation is detected by provoked stimulation with flicker light in well-controlled patients with type 1 diabetes without retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2009; 86:51-55

Megnien JL, de Ziegler D, Levenson J, Frydman R, Simon A. Estradiol and progesterone physiological substitution effects on the hemodynamics of the humeral artery in women with inactive ovaries. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21(4):313-316

McNeill AM, Zhang C, Stanczyk FZ, Duckles SP, Krause DN. Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via estrogen receptors in rat cerebral blood vessels. *Stroke* 2002; 33:1685-1691

Metelitsina TI, Grunwald JE, DuPont JC, Ying G-S, Liu C. Effect of viagra on retinal vein diameter in AMD patients. *Experimental Eye Research* 2006; 1-5

Meyer P, Flammer J, Lüscher TF. Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: Role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(13):3614-3621

Michelson G, Patzelt A, Harazny J. Flickering light increases retinal blood flow. *Retina, The Journal of retinal and vitreous diseases* 2002; 22:336-343

Michelson, G. Talking Eyes, Frühwarnsystem für Schlaganfall und Herzinfarkt. www.talkingeyes-and-more.de

Miller VM. Gender and vascular reactivity. *Lupus* 1999; 8(5):409-415

Miller VM, Vanhoutte PM. Progesterone and modulation of endothelium-dependent responses in canine coronary arteries. *Am J Physiol* 1991; 261:1022-1027

Miner JA, Martini ER, Smith MM, Brunt VE, Kaplan PF, Halliwill JR, Minson CT. Short-term oral progesterone administration antagonizes the effect of transdermal estradiol on endothelium-dependent vasodilation in young healthy women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301:1716-1722

Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012

Moore, Keith L.: Embryologie. Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 4. Auflage. Stuttgart 1996

Müller, Fritz: Kompendium der Augenheilkunde. VEB Georg Thieme, Leipzig 1965

Musicki B, Liu T, Lagoda GA, Bivalacqua TJ, Strong TD, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. *J Sex Med* 2009; 6(suppl 3): 247-253

Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(5):1486-1492

Narasimha-Iyer H, Beach JM, Khoobehi B, Ning J, Kawano H, Roysam B. Algorithmus for automated oximetry along the retinal vascular tree from dual-wavelength fundus images. *J Biomed Opt.* 2005;10(5):054013

Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, Kingwell BA. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression. *Hypertension*. 2005;46(5):1129-1134

Nguyen TT, Cheung N, Wong TY. Influence of flickering light on the retinale vessels in diabetic patients: Response to Mandecka et al. *Diabetes Care* 2008; 31(6):e51

Niebudek S. The assessment of flow velocity in carotid and intracranial arteries in three different age groups. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32(3):503-513

Palmon SC, Williams MJ, Littleton-Kearney MT, Traystman RJ, Kosk-Kosicka D, Hurn PD. Estrogen increases cGMP in selected brain regions in cerebral microvessels. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1998; 18:1248-1252

Papaioannou TG, Stamatelopoulos KS, Georgiopoulos G, Vlachopoulos C, Georgiou S, Lykka M, Lambrinoudaki I, Papamichael CM, Stefanadis CI. Arterial wave reflections during the menstrual cycle of healthy women. *Hypertension* 2009; 54:1021-1027

Pelligrino DA, Santizo R, Baughman VL, Wang Q. Cerebral vasodilating capacity during forebrain ischemia: effects of chronic estrogen depletion and repletion and the role of neuronal nitric oxide synthase. *NeuroReport* 1998; 9(14): 3285-3291

Polak K, Dorner G, Kiss B, et al. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyzer. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1285-1290

Polak K, Schmetterer L, Riva CE. Influence of Flicker frequency on flicker-induced changes of retinal vessel diameter. *IOVS* 2002; 43:2721-2726

Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Progress in Retinal and Eye Research* 2008; 27:284-330

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 258. Auflage. Verlag Walter de Gruyter Berlin 1998

Raehlmann E. Über ophthalmoskopisch sichtbare Erkrankung der Nethautgefäße bei allgemeiner Arteriosklerose, mit besonderer Berücksichtigung der Hirngefäße. *Z. klin. Med.* 1889; 16: H 5 u. 6

Register TC, Adams MR. Coronary artery and cultured aortic smooth muscle cells express mRNA for both the classical estrogen receptor and the newly described estrogen receptor beta. J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 64(3-4):187-191

Resnik R, Brink GW, Plumer MH. The effect of progesterone on estrogen-induced uterine blood flow. Am J Obstet Gynecol 1977; 128(3):251-254

Retinal Vessel Analyzer. Gebrauchsanweisung. IMEDOS GmbH. Weimar 1997

Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL. Autoregulation of human retinal blood flow. An investigation with laser Doppler velocimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27(12):1706-1712

Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Petrig BL, Sinclair SH. Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci 1986; 27:722-726

Rodriguez G, Warkentin S, Risberg J, Rosadini G. Sex differences in regional cerebral blood flow. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1988; 8:783-789

Römer, Thomas; Straube, Wolfgang (Hrsg.). Pschyrembel Wörterbuch. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin 1999

Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow- induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol 1986; 250(19):1145-1149

Rusa R, Alkayed NJ, Crain BJ, Traystman RT, Kimes AS, London ED, Klaus JA, Hurn PD. 17 β -Estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals. Stroke 1999; 30:1665-1670

Sarrel PM. How progestins compromise the cardioprotective effects of estrogens. Menopause 1995; 2:187-190

Sarrel PM. The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone. Human Reproduction Update 1999; 5(3):205-209

Schmidt W, Kurjak A (Hrsg.). Farbdopplersonographie in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag 2001, S. 54f

Seifert BU, Vilser W. Retinal vessel analyzer (RVA)- design an function. Biomed Tech 2002; Suppl 1 Part 2: 678-681

Seeliger C, Brückmann A, Schleußner E. Maternale Endothelfunktion in Schwangerschaft und Wochenbett- ultraschallgestützte longitudinale Erfassung mittels Flow Mediated Dilatation (FMD). Ultraschall in Med 2011; Online-Publikation

Schiebler, Theodor Heinrich; Korf, Horst- Werner: Anatomie. 10. Auflage, Steinkopff Verlag 2007

Schindler AE. Grundlagen der gynäkologischen Endokrinologie. In: Wulf KH, Schmidt-Matthiesen H (Hrsg.). Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Band 1: Lauritzen C (Hrsg.). Gynäkologische Endokrinologie, 2. Auflage. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1987; 97-121

Stryer, Lupert: Biochemie. Akademischer Spektrum Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford; 1. korrigierter Nachdruck 1999 der 4. Auflage 1996

Tayyari F, Venkataraman ST, Gilmore ED, Wong T, Fisher J, Hudson C. The Relationship between retinal vascular reactivity and arteriolar diameter in response to metabolic provocation. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2009; 50(10):4814-4821

Toker E, Yenice Ö, Akpinar I, Aribal E, Kazokoglu H. The influence of sex hormones on ocular blood flow in women. Acta Ophthalmol. Scand. 2003; 81:617-624

Trepel, Martin: Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 2. Auflage; Urban und Fischer Verlag München, Jena 1999

Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 10/1989; 997-1000

Viana LC, Faria M, Petterson H, Sampaio M, Geber S. Menstrual phase-related differences in the pulsatility index on the central retinal artery suggest an oestrogen vasodilatation effect that antagonizes with progesterone. Arch Gynecol Obstet 2011; 283:569-573

Vilser W, Nagel E, Lanzl I. Retinal Vessel Analysis- New possibilities, Biomech Tech 2002, 47: Suppl. 1

Vucetic M, Jensen PK, Jansen EC. Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. Br J. Ophthalmol 2004; 88:771-771

Wexler DJ, Grant RW, Meigs JB. Sex disparities in treatment of cardiac risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:514-520

White RE, Darkow DJ, Falvo Lang JL. Estrogen relaxes coronary arteries by opening BK-Ca channels through a cGMP-dependent mechanism. *Circ Res.* 1995; 77(5):936-942

Willekes C, Hoogland HJ, Keizer HA, Hoeks AP, Reneman RS. Female sex hormones do not influence arterial wall properties during the normal menstrual cycle. *Clin Sci* 1997; 92(5):487-491

Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81:1680-1687

Williams MRI, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5389-5395

Wong TY, Klein R, Sharret AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: The atherosclerosis risk in communities study. *JAMA* 2002; 287(9):1153-1159

Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer S, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 11:1183-1190

Wong TY, Wang JJ, Rochtchina E, Klein R, Mitchell P. Does refractive error influence the association of blood pressure and retinal vessel diameters? The Blue Mountain Eye Study. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137:1050-1055

Ziegler WF, Bernstein I, Badger G, Leavitt T, Cerrero ML. Regional hemodynamic adaptation during the menstrual cycle. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5Pt1):695-699

10 Anhang

10.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Retinal Vessel Analyzer mit Probandin.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 2: Messfenster des Retinal Vessel Analyzer mit Fixationsnadel (rechts im Bild)</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 3: Beispiel einer RVA-Auswertung einer Messung</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 4: Altersverteilung der Probandinnen.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 5: Maximale Kontraktion Arterie zur Östrogen-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 6: Maximale Dilatation Arterie zur Östrogen-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 7: Maximale Dilatation Vene zur Östrogen-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 8: Maximale Kontraktion Arterie zur Progesteron-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 9: Maximale Dilatation Arterie zur Progesteron-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 10: Maximale Dilatation Vene zur Progesteron-Konzentration im Blut; p ≥ 0,05.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 11: Box Plot zum Ruhediameter der Arterie an den drei Messzeitpunkten.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 12: Box Plot zum Ruhediameter der Vene an den drei Messzeitpunkten.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 13: Box Plot zur maximalen Kontraktion der Arterie an den drei Messzeitpunkten;.....</i>	<i>42</i>

Abbildung 14: Box Plot zur maximalen Dilatation der Arterie

an den drei Messzeitpunkten.....43

Abbildung 15: Box Plot zur maximalen Dilatation der Vene

an den drei Messzeitpunkten.....43

*Abbildung 16: Graphische Darstellung der prozentualen Änderung der
Gefäßreaktion im Vergleich zum Ruhediameter*

an den drei Messzeitpunkten.....45

10.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>physiologische Wirkungen der Östrogene, aus Römer, Thomas; Straube, Wolfgang (Hrsg.). Pschyrembel Wörterbuch. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin 1999, S. 198.....</i>	<i>13</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>physiologische Wirkungen der Gestagene, aus Römer, Thomas; Straube, Wolfgang (Hrsg.). Pschyrembel Wörterbuch. Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin 1999, S.95.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Beispiel einer Ergebnistabelle des RVA.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Studienpopulation.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Hormonkonzentrationen.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Ruhediameter an den drei Messzeitpunkten.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Übersicht der Gefäßreaktion auf Flickerlicht in Abhängigkeit von den drei Messzeitpunkten</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Darstellung der prozentualen Gefäßveränderung der arteriellen Reaktion auf Flickerlicht im Laufe eines hormonellen Zyklus im Vergleich zum Ruhediameter.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Darstellung der prozentualen Gefäßveränderung der venösen Reaktion auf Flickerlicht im Laufe eines hormonellen Zyklus im Vergleich zum Ruhediameter.....</i>	<i>47</i>

10.3 Anamnesebogen

Name:

Datum:

Geburtsdatum:

Geburtsort:

Beruf/Ausbildung:

(gesundheitsschädliche Stoffe?)

Aktuelle Krankheiten:

Kinderkrankheiten:

Komplikationen:

Erkrankungen:

Epilepsie?

Vaskuläre Erkrankungen?, Diabetes, vasospastische Symptome
(Migräne, kalte Hände, Vasospastiker, Hypotonie)

Hypercholesterinämie

Hypertriglyzeridämie

Hyperhomozysteinämie

Lipoprotein A

Vorhofflimmern

Verletzungen:

Krankenhausaufenthalte:

OPs:

Komplikationen:

Impfschutz:

Auslandsaufenthalte:

Allergien:

Haustiere:

Konsumgewohnheiten: Ernährung/ Diät:

Kaffee:

Nikotin:

Alkohol:

Drogen:

MDV (mode de vie): aktiv Sport (mind 2x 30min/Woche)?

Medikamente: v.a. Aspirin oder andere blutverdünnende

Medikamente:

(systemisch+lokal) Antibiotika:

RR↓:

Abführmittel:

Familienanamnese: Mutter/Vater evt. Großmutter/Großvater schwere
Erkrankungen

(v.a. vaskuläre Erkrankungen, Diabetes)

Geschwister

Gynäkologische Anamnese

Menarche:

Dauer der Regelblutung/Regelmäßigkeit:

Letzte Regelblutung:

Zwischenblutungen:

Kinder/Schwangerschaften:

Pillenanamnese (andere Hormone):

Regelmäßiger Besuch beim Gynäkologen: ja nein

Infektionen/Pilzerkrankungen:

Ophthalmologische Anamnese

Brille seit wann/dpt:

Sonstige okkuläre Erkrankungen/Operationen:

Kontaktlinsen: ja nein

Augeninnendruck:

Gesichtsfeld (grob):

Untersuchungen

Gewicht: kg

Größe: m

BMI:

Bauchumfang: cm

Temperatur:

Puls:

Herz/Lunge:

Abdomen/Nieren:

Kopf:

Extremitäten (Ödeme etc.):

RR: (hoher Blutdruck?)

Messungen	davor	nach ~175sec	danach
3.-5. ZT			
Ovulation			
19.-23. ZT			

Blutabnahme:

Messungen	ohne Probleme	Probleme
3.-5. ZT		
Ovulation		
19.-23. ZT		

10.4 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Professor Dr. med. Jens Dawczynski, welcher trotz seines Wechsels an die Universität Leipzig die Arbeit weiter betreute und über die lange Zeit der Erstellung für Fragen zur Verfügung stand.

In der Universitätsaugenklinik Jena unter der damaligen Leitung von Professor Dr. med. Jürgen Strobel stand mir der Retinal Vessel Analyzer zur Erhebung meiner Daten jederzeit zur Verfügung.

Aus dem wissenschaftlichen Etat von Professor Dr. med. Ekkehard Schleußner, Universitätsfrauenklinik Jena, wurden die Blutanalysen finanziert. Außerdem führte er mit einigen Kollegen seiner Klinik die sonographischen Kontrollen durch und begleitete mit Interesse dieses interdisziplinäre Projekt. Insbesondere bei dem Abschluss der Arbeit half er mit wertvoller Kritik und reichlichen Anregungen.

Für diese Unterstützung möchte ich mich herzlich bedanken.

10.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Jens Dawczynski, Prof. Dr. med. Ekkehard Schleußner

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Karoline Bornmann

Leipzig, den 24. März 2014

10.6 Autorenerklärung

Die Autorin erklärt, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Karoline Bornmann

Leipzig, den 24. März 2014